17e Année. — N° 9. SUPPLÉMENT : 2 fr. Juin 1936

LA MÉDECINE

* * *



LE BACTÉRIOPHAGE
APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

SOUS LA DIRECTION DE

Édouard PEYRE

Chef de laboratoire à la Faculté de Médecine.

ABONNEMENT ANNUEL
18 numéros dont 6 monographies
France, 18 fr. — Etudiant, 10 fr.
Etranger, 28 fr.

A l'Administration, 1, Rue Cassini, PARIS (14e),
Téléph. Odéon 78-63. — Chèque postal, Paris 67-18.
Et dans toutes les Librairies.

Les Monographies de " La Médecine "

LE BACTÉRIOPHAGE
APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

SOUS LA DIRECTION DE

Édouard PEYRE

CHEF DE LABORATOIRE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

SOMMAIRE



0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

DIGI LANATINE MIALHE



LA DIGI-LANATINE MIALHE

EST UNE SOLUTION AU MILLIÈME DU TOTUM GLYCOSIDIQUE
DE **DIGITALIS - LANATA**
50 GOUTTES = 1 MILLIGRAMME _ DOSE PAR 24 HEURES : DE 5 A 50 GOUTTES

REMPLACE AVANTAGEUSEMENT
FEUILLES DE DIGITALE & DIGITALINE - OUABAÏNE

NE S'ACCUMULE PAS _ A HAUTES DOSES : DIURÉTIQUE PUISSANT

LA DIGI-LANATINE CALME L'ARYTHMIE, TOUT EN RENFORÇANT LA SYSTOLE CARDIAQUE

COMMUNICATION A L'ACADÉMIE DE MÉDECINE DU 4 NOVEMBRE 1930 _ TOME CIV N° 35

LABORATOIRES MIALHE

8, RUE FAVART PARIS (2e)

LE BACTÉRIOPHAGE

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

INTRODUCTION

LE BACTÉRIOPHAGE ET SES APPLICATIONS

Par le Docteur Edouard PEYRE

Il est vraiment difficile de prétendre rassembler en quelques pages tout ce qui intéresse le bactériophage dans le traitement des maladies infectieuses locales ou générales.

La nouveauté et le retentissement biologique des phénomènes mis en lumière par F. d'Hérelle expliquent l'intérêt des chercheurs à vouloir en dégager clairement le principe pour en étendre ensuite les applications.

Voici l'expérience qui servit de point de départ aux travaux de d'Hérelle : cet auteur cultive journellement sur bouillon les selles d'un sujet atteint de dysentrie grave, à bacilles de Shiga ; après douze heures d'étuve, la culture est filtrée et quelques gouttes du filtrat sont versées dans un tube de bouillon ensemencé précisément de bacille de Shiga ; la culture se poursuit normalement. Un jour cependant, le tube de Shiga ainsi préparé demeure stérile ; réensemencé jusqu'au louche franc, il s'éclaircit à nouveau ; un pouvoir lytique vis-à-vis du bacille de Shiga se révélait donc ici, pouvoir lytique résistant à la filtration sur bougie, entretenu indéfiniment du reste en présence du B. dysentérique. Or, la mise en évidence de cet élément coïncidait avec une amélioration de l'état du malade qui entrait en convalescence ; cet élément, d'Herelle le dénomma Bactériophage.

Le bactériophage est un virus infra-visible qui attaque les bactéries et provoque chez elles une maladie contagieuse. Expérimentalement, il suffit d'ajouter une trace d'une suspension de corpuscules bactériophages à la culture jeune et vigoureuse d'une bactérie sensible, pour qu'en un laps de temps de deux à trois heures, le milieu, de trouble qu'il était, devienne parfaitement limpide. Toutes les bactéries sont alors dissoutes sous l'action des ferments lytiques sécrétés par les corpuscules bactériophages. Ceux-ci se reproduisent en utilisant pour leur assimilation les substances bactériennes dissoutes.

Dans un organisme envahi par des bactéries, l'action est la même : au début d'une maladie infectieuse, on isole des bactéries appartenant à une espèce pathogène; mais au moment où le malade guérit, c'est-à-dire à l'instant où ces bactéries disparaissent, on trouve dans l'organisme du convalescent des bactériophages, aptes à détruire ces bactéries. Et ceci est vrai, qu'il s'agisse de fièvre typhoïde, de choléra, de peste, d'une septicémie ou d'un furoncle. Mais l'apparition du Bactériophage est soumise à des conditions multiples, qu'il serait trop long d'exposer ici; si elles tardent souvent à se produire, la guérison en est retardée d'autant, si parfois même elles ne se produisent pas, le malade succombe.

Le bactériophage peut constituer un moyen thérapeutique puissant, puisqu'il permet de reproduire à volonté le processus naturel de la guérison, sans aucun risque pour le malade. Le corpuscule bactériophage exerce son action destructive uniquement sur les bactéries ; s'il entre en contact avec une bactérie sensible, il la détruit au moyen des ferments solubles qu'il sécrète, assimile la substance bactérienne dissoute et se multiplie ; s'il ne rencontre pas de bactéries sensibles, il reste inerte.

Nous avons fait appel aux médecins, chirurgiens et spécialistes qui emploient le bactériophage depuis d'assez longues années, leur demandant de nous présenter leurs techniques d'application et leur impression sur les résultats observés et obtenus.

Mais tout d'abord, c'est à celui qui a découvert le bactériophage, à d'Hérelle, que nous nous sommes adressés pour qu'il nous expose sont les recherches qui servent de base à l'application du bactériophage dans le traitement des maladies infectieuses, c'est-à-dire quelles sont les relations existant entre le bactériophage et l'agent infectieux.

Cet auteur s'est principalement occupé du traitement et de la prophylaxie des maladies épidémiques de nature bactérienne qu'il a considéré comme les plus propres à étayer sa théorie de la guérison : il exposera ce qui a été fait dans cette voie.

Deux collaborateurs immédiats de d'Hérelle, MM. Sertic et Boulgakov exposent l'état actuel de la question du virus bactériophage.

M. L. Sauvé nous montre comment il connut pour la première fois le bactériophage, ce fut, il y a plus de dix ans après la guérison quasi instantanée d'une grave affection colibacillaire. Depuis, il emploie systématiquement le bactériophage dans les plaies infectées ou au cours des opérations plutôt que d'utiliser les antiseptiques chimiques.

Dans un article documenté, il nous donne ses impressions sur l'intérêt que présente l'emploi de ce bactériophage, impressions qui ont d'autant plus de valeur que M. Sauvé est un des premiers chirurgiens à avoir appliqué le bactériophage.

M. le professeur agrégé Halphen, depuis 1926, a utilisé le bactériophage, faisant d'abord préparer des bactériophages vis-à-vis des cultures de microbes isolés des affections rhino-pharyngées ; dans les otites, et aussi dans les mastoïdites. Il nous donne ses avis très éclairés sur le bénéfice que retirent les malades de ce traitement, ce qui permet quelquefois même d'éviter des opérations bien souvent sévères.

M. Louis Michon emploie le bactériophage dans les affections urinaires et il

estime, considérant les résultats qu'il en a obtenus que le bactériophage mérite une place beaucoup plus grande que celle qui lui est réservée aujourd'hui; les succès qui, sans être constants, lui ont paru remarquables.

Il insiste sur l'action extrêmement rapide et durable de cette thérapeutique.

Avec le professeur Gougerot, nous avons employé dès 1923, le bactériophage dans le traitement de certaines infections cutanées; nous en indiquons la technique d'emploi et le bénéfice que l'on peut retirer de cette thérapeutique.

M. le professeur Mikeladzé expose ses recherches sur le traitement des fièvres typhoïdes et des états colitiques aigus.

M. le professeur Tsouloukidzé, enfin à titre d'exemple de ce qu'il est permis d'espérer de cette thérapeutique donne ses résultats dans le traitement d'une des infections chirurgicales les plus graves qui soient : la perforation intestinale au cours de la fièvre typhoïde.

LE VIRUS BACTÉRIOPHAGE

(Protobios bactériophagus, d'Hérelle 1918)

Par V. SERTIC, chef de laboratoire
et N. BOULGAKOV, sous-chef de laboratoire du professeur d'Herelle.

C'est en 1917 que le docteur Roux présenta à l'Académie des Sciences, une communication de d'Hérelle sur « un microbe invisible, antagoniste des bacilles dysentériques ». De 1917 à 1920 parurent, dans les *Comptes rendus* de l'Académie des Sciences et de la Société de Biologie, toute une série de notes dans lesquelles d'Hérelle exposait les expériences démontrant que ce microbe invisible, qu'il dénomma bactériophage, était de nature corpusculaire et que les éléments étaient assez petits pour traverser une membrane de collodion juste perméable aux globulines sériques. Il montra que ces corpuscules, se développant aux dépens des bactéries, forment sur gélose de véritables colonies, qu'il dénomma « plages », et cette expérience le conduisit à imaginer des méthodes permettant la numération des corpuscules en suspension dans un liquide : c'est ainsi qu'il démontra que l'introduction d'un seul corpuscule bactériophage dans une culture en plein développement d'une bactérie sensible, suffit pour provoquer, en l'espace de deux à trois heures, la disparition totale de toutes les bactéries présentes en même temps que se produit une multiplication des corpuscules tellement active que, l'action terminée, chaque centimètre cube de milieu liquide en contient plus de 5 milliards. La possibilité de numération lui permit d'approfondir les modalités du phénomène de bactériophagie et, par là, de déduire le comportement du principe qui la provoquait. Dès 1919, c'est-à-dire bien avant que ne s'ouvrit la controverse au sujet de la nature du bactériophage, il écrivait : « Une première question se pose : le principe bactéricide est-il réellement dû à un microbe, donnant au mot microbe son sens étymologique le plus large, ou bien s'agit-il d'une action diastasique simple ? En d'autres termes, puisqu'en dernière analyse l'action ne peut être que diastasique, la diastase lysante est-elle sécrétée par un microbe filtrant antagoniste, ou provient-elle du bacille lysé lui-même qui, sous l'influence d'une cause *x*, produirait une autolysine [1] ? » L'examen critique du comportement physiologique du bactériophage, en particulier son *autonomie* par rapport à la bactérie lysée ; un *pouvoir d'adaptation* extrêmement développé ; une *variabilité* considérable entre les diverses races (souches) de bactériophages et d'une même race dans le temps ; la *polyvalence* d'un même bactériophage, c'est-à-dire la possibilité d'attaque simultanée de diverses bactéries appartenant parfois à des espèces très éloignées les unes des autres ; la possibilité de l'établissement d'une *symbiose* entre un bactériophage et une bactérie (chacune de ces propriétés étant démontrée par des expériences

---

1. *C. R. Société de Biologie*, 1919, LXXXII, p. 1237. Cette citation montre que d'Herelle avait envisagé l'hypothèse reprise ensuite par Kabeshima puis par Bordet, mais il l'avait repoussée comme ne s'accordant pas avec les faits d'expérience.

précises), dictèrent à d'Hérelle la réponse à la question qu'il s'était posée : le corpuscule bactériophage possède l'ensemble des caractères qui caractérisent les êtres vivants, ce ne peut donc être qu'un virus infra-visible, parasite des bactéries. C'était, disait-il, la seule conclusion qui respecta le principe de Logique, trop souvent méconnu, que la condition nécessaire et suffisante pour la validité d'une théorie, est qu'elle tienne compte de tous les faits, soit d'accord avec tous et ne soit contredite par aucun.

Ce n'est qu'ensuite, vers la fin de 1920, que l'attention des chercheurs se porta sur le phénomène nouvellement découvert. Tous les faits mis en lumière par d'Hérelle furent successivement confirmés, seule sa conclusion touchant la nature du bactériophage fut attaquée et, faut-il le dire, rares furent alors les biologues qui l'acceptèrent. Après avoir soutenu la controverse pendant quelque temps, d'Hérelle s'en désintéressa, préférant se consacrer à l'étude du comportement du bactériophage en relation avec l'immunité dans les maladies infectieuses, c'est-à-dire le comportement du bactériophage *in vivo*, laissant au temps le soin de faire prévaloir sa théorie touchant la nature du principe en cause.

Quinze ans se sont passés depuis lors, plus de 5.000 notes et mémoires ont paru sur le sujet : où en est la question ?

En 1928, l'un de nous, Sertic [1], est parvenu à extraire les ferments lytiques sécrétés par les corpuscules bactériophages, entrevus par d'Hérelle et Eliava [2]. Nous avons depuis lors poursuivi des recherches qui nous ont permis de fixer les caractères de ces ferments. La vie, chez le corpuscule bactériophage, se manifeste de la même manière que chez tous les autres êtres vivants : au moyen des ferments qu'il sécrète, il dégrade la substance de l'aliment, pour lui une bactérie, et utilise les produits de dédoublement pour son développement.

Andrews et Elford, Burnet, Bechhold et Schlessinger, Sertic et Boulgakov, dans une série de mémoires parus depuis 1932 ont établi que la taille des corpuscules varie considérablement d'une race (souche) de bactériophage à une autre ; tandis que les plus petits ont un diamètre d'environ 8 millimicra, chez les plus gros il doit dépasser 100 millimicra, car Burnet est parvenu à obtenir des photomicrographies en lumière ultra-violette des corpuscules d'une race de coli-phages. Il convient d'ailleurs de remarquer que l'espèce bactérienne attaquée par un bactériophage donné n'exerce aucune influence sur la grosseur des corpuscules ; parmi les races de bactériophages attaquant des staphylocoques, par exemple, il y en a dont les corpuscules sont gros, d'autres dont les corpuscules sont petits, avec tous les intermédiaires ; il en est de même pour les races de bactériophages attaquant les bacilles typhiques, pesteux, etc...

Bechhold et Schlessinger ont déterminé que, dans une culture d'un bactériophage donné, tous les corpuscules ont un diamètre égal et que leur forme est sphérique.

Bordet et Ciuca, en 1921, découvrirent que des injections répétées d'un bactériophage à un animal, provoquaient l'apparition dans le sang d'une propriété antibactériophage spécifique, c'est-à-dire que le sérum possède la propriété d'inac-

1. *Centralbl. f. Bakt.*, I Or. 1929, t. CX, CXXV.

2. *C. R. Soc. Biologie*, 1921, LXXXV, 701.

tiver spécifiquement ce bactériophage. Par la suite Bail, puis Burnet, Sertic et Boulgakov, ont trouvé que l'on pouvait répartir les diverses races de bactériophages en groupes sérologiques en se basant sur leur neutralisation ou leur non-neutralisation sous l'action d'un sérum anti-bactériophage donné.

En 1921, d'Hérelle et Eliava ont montré que tout sérum anti-bactériophage contient une sensibilisatrice qui se fixe sur les corpuscules bactériophages, mais cette sensibilisatrice n'est pas spécifique, en ce sens qu'elle se fixe indifféremment sur les corpuscules de n'importe quelle race.

Burnet, expérimentant avec des races de bactériophages à très gros corpuscules, a trouvé qu'un sérum anti-bactériophage provoque une agglutination spécifique des corpuscules, décelable à la photomicrographie en lumière ultra-violette. Schlessinger a confirmé le fait et même, opérant sur des corpuscules purifiés, en suspension dans la solution physiologique, a obtenu une agglutination macroscopiquement visible.

Toutes ces expériences montrent qu'au point de vue sérologique, les corpuscules bactériophages se comportent exactement de la même manière que les bactéries, c'est-à-dire comme des êtres vivants.

Bechhold, un des maîtres de la physico-chimie, qui, en 1928, dans un premier mémoire penchait vers l'hypothèse fermentaire du bactériophage, après six années de recherches sur ses caractères physico-chimiques, a conclu que le comportement physico-chimique des corpuscules bactériophages ne s'accordaient qu'avec une seule conception, celle de leur nature vivante.

Toutes les recherches récentes sont venues confirmer la conclusion à laquelle d'Hérelle était parvenu en se basant sur le comportement physiologique : le bactériophage est un virus infra-visible, parasite des bactéries : *Protobios bacteriophagus* (*Bacteriophagum intestinale*), d'Hérelle 1918.

LE BACTÉRIOPHAGE DANS SES RELATIONS AVEC L'IMMUNITÉ

Par F. d'HERELLE,
Professeur à l'École de Perfectionnement des Médecins de Tiflis,
Consultant-Général de l'Institut du Bactériophage de l'U.R.S.S.

1. Le phénomène de la guérison. — Je tiens tout d'abord à déclarer que je ne prétends nullement faire table rase de ce qui a été fait jusqu'ici touchant le problème de l'Immunité. Les faits découverts par les savants qui, depuis Nuttall, Buchner et Metschnikoff, ont entrepris l'étude de cette question ardue, gardent leur importance ; seulement, le problème à résoudre a été considéré par tous, comme une équation à deux inconnues, le microbe pathogène et l'organisme animal parasité, alors qu'il comporte en réalité trois facteurs : le troisième facteur, c'est le bactériophage, parasite des microbes. Chacun des trois facteurs réagit sur les deux autres : quelles sont ces actions et ces réactions ? Quels en sont les résultats ? C'est ce que je me suis efforcé de découvrir au cours de ces vingt dernières années, pendant lesquelles j'ai parcouru le monde à la recherche de maladies infectieuses types, dont l'étude pouvait me conduire à la solution du problème que je m'étais posé. Je n'ai d'ailleurs envisagé jusqu'ici que le cas des maladies dont l'agent infectieux est une bactérie.

Mais discutons avant tout une question préliminaire : un individu est atteint d'une maladie infectieuse ; deux alternatives peuvent se produire : il succombe ou il guérit. Dans ce dernier cas, quelle est la cause de la guérison ? D'après les théories actuelles, la réponse est la suivante : parce que le malade a acquis l'immunité vis-à-vis du germe pathogène. Celà est-il exact ?

Dans certaines maladies à marche rapide, comme le choléra, les malades qui guérissent entrent généralement en convalescence deux à trois jours après le début des symptômes ; dans certains cas, qui ne sont même pas rares, on voit un malade, atteint d'emblée d'une forme très grave, s'améliorer brusquement et être en pleine convalescence douze à quinze heures après les premiers symptômes. L'incubation d'autre part, n'est que de quelques heures. Croit-on que le processus de l'immunité puisse se dérouler en un laps de temps aussi court, alors que l'expérience montre que, pour plusieurs maladies animales où l'expérimentation permet de décider, il faut plusieurs jours pour qu'elle soit effective ?

Autre fait, plus significatif encore. Dans nombre de maladies infectieuses suivies d'une forte immunité (fièvre typhoïde, peste, par exemple), des rechutes peuvent se produire au cours de la convalescence, et ces rechutes sont aussi graves, sinon plus graves, que la maladie primaire ; passé la période de convalescence, les rechutes ne se produisent plus. Or, nous savons que dans ces maladies l'immunité, *une fois établie*, est de très longue durée, persiste généralement pendant le reste de l'existence de l'individu guéri. Mais alors, comme il est bien certain que le convalescent n'avait pas encore acquis l'immunité au moment de la rechute, la guérison de la maladie primaire ne pouvait être due à une immunité qui n'existait pas encore.

Il résulte de ces faits que l'immunité ne devient effective qu'au moment où les rechutes ne peuvent plus se produire, c'est-à-dire une vingtaine de jours après le début de la convalescence. L'immunité, loin d'être la cause de la guérison est une conséquence de la guérison. Quel est donc le phénomène qui provoque la guérison ?

Pour bien se rendre compte des phénomènes qui se produisent au cours de la maladie, il convient de s'adresser à une maladie à marche rapide, dont l'issue, mort ou guérison, survient en quelques heures ; plus le drame est rapide, plus les réactions doivent être violentes, et partant, plus apparentes. Je prendrai comme type d'une telle maladie, le choléra asiatique que j'ai pu étudier à fond, au cours d'une mission dans l'Inde (1).

Avec la collaboration de R. Malone et N. Lahiri, j'ai fait des recherches sur une soixantaine de cas évoluant, les uns à l'hôpital Campbell, de Calcutta, les autres dans des villages du Pendjab. Les conclusions générales ont été les suivantes :

Si un bactériophage, virulent pour le vibrion cholérique, n'apparaît pas dans l'intestin du malade au cours des quarante-huit premières heures, le malade succombe invariablement ;

Si le bactériophage apparaît, mais que sa virulence initiale soit faible puis décroisse ensuite, la durée de la maladie est prolongée, mais le malade finit par succomber au moment où l'activité du bactériophage redevient nulle ;

Si un bactériophage fait son apparition et que sa virulence pour le vibrion s'accroisse, le malade guérit invariablement et l'entrée en convalescence coïncide avec le moment où l'activité du bactériophage est suffisante pour provoquer la lyse totale des vibrions. Dans les cas où l'activité fluctue avant d'atteindre cette limite d'activité nécessaire, l'état du malade enregistre ces fluctuations.

Le phénomène que je viens de décrire, corrélatif de la guérison, n'est pas spécial au choléra, j'avais auparavant montré que le même processus s'observait dans la dysenterie bacillaire (2), la fièvre typhoïde (3), la typhose aviaire (4) la septicémie hémorrhagique des bovidés (5), la peste bubonique (6), c'est-à-dire dans toutes les maladies que j'avais étudiées jusque là.

Est-ce donc ce bactériophage, toujours présent lors de l'entrée en convalescence, absent si le malade succombe, qui est l'agent de la guérison ? Avant d'examiner cette question, il convient tout d'abord de savoir quelle est l'origine de ce bactériophage qui fait brusquement son apparition au moment critique, et ensuite étudier de quelle manière il peut agir.

2. L'ORIGINE DU BACTÉRIOPHAGE. — Tout homme, tout animal, abrite dans son intestin un bactériophage qui vit en symbiose avec *B. coli*. Il y fait son apparition peu de jours après la naissance et y persiste jusqu'à la mort. Il provient originairement du milieu extérieur, comme les bacilles de la flore intestinale normale. L'activité du bactériophage n'est pas spécifique : une race de bactériophage donnée est capable d'attaquer au même moment diverses espèces bactériennes, souvent aussi éloignées que le bacille typhique et la pasteurella de la peste humaine. L'observation des malades montre que le premier acte de l'intervention du bactériophage, au moment de la guérison, consiste en une exaltation brusque


TRAITEMENT RATIONNEL ET PRATIQUE DES MALADIES
& AFFECTIONS
GASTRO-INTESTINALES
VOIE STOMACALE
BIS-KA-MA
BISMUTH KAOLIN COLLOIDAL MAGNES
MUCILAGE VÉGÉTAL
Marque Dépos
POUDRE
CONSTIPATION: UNE CUILLER A SOUPE LE MATIN A JEUN DANS UN VERRE D'EAU.
ESTOMAC: UNE CUILLER A CAFÉ
BIS-KA-MA
DRAGÉES
MÊMES PRINCIPES ACTIFS QUE BIS-KA-MA POUDRE
BIS-KA-MA
DRAGÉES
MODE D'EMPLOI:
SUCER LENTEMENT
BIS-KA-MA
SITSA
Laboratoires
du Dr Pierre ROLLAND
et DURET et RÉMY réunis
15, Rue des Champs,
Asnières (Seine)
VOIE RECTALE
SITSA
GRANULÉ MUCILAGINEUX
A ÉMULSIONNER DANS L'EAU POUR LA PRÉPARATION DU LAVEMENT PANSEMENT RECTO-COLIQUE BIS-KA-MA
BIS-KA-MA
UNE MESURE DANS 75cc D'EAU TIÈDE OU 2 MESURES DANS 150cc SUIVANT INDICATIONS DU MÉDECIN
SUPPOSITOIR

de la virulence du bactériophage intestinal normal vis-à-vis de son commensal, *B. coli;* ce n'est qu'après que cette virulence s'étend à la bactérie pathogène. J'ai noté cette première phase, non pas seulement dans les maladies intestinales, mais encore dans des septicémies ou des maladies à localisations comme la peste bubonique (7, 8).

D'autre part, la bactérie pathogène peut, dans certains cas, être un mutant virulent, porteur de bactériophage ; ce bactériophage n'exerce normalement aucune action destructive sur la bactérie qui vit avec lui en symbiose et ne peut souvent être décelé que par son action sur un « détecteur » ; mais sous des conditions, encore indéterminées, ce bactériophage peut récupérer brusquement sa virulence vis-à-vis de la bactérie porteur et en provoquer la bactériophagie (8).

Le bactériophage qui apparaît au moment de la convalescence peut avoir une troisième origine : tout convalescent dissémine les bactériophages par ses déjections, de la même manière que les germes infectieux sont disséminés dans le milieu par les malades. Cette origine devient prépondérante au cours des épidémies, comme j'en fournirai plus loin la preuve.

3. Actions et réactions provoquées par le bactériophage. — 1. *La bactériophagie.* — La bactériophagie est un phénomène de dissolution des bactéries ; cette dissolution est provoquée par un principe corpusculaire, le bactériophage. La dissolution s'accompagne d'une multiplication des corpuscules bactériophages : une fois l'action terminée, de deux à douze heures, suivant l'activité propre du bactériophage mis en œuvre, toutes les bactéries ont disparu du milieu qui est parfaitement limpide et ne contient plus que des milliards de corpuscules bactériophages, même si l'action n'a été déclanchée que par un seul. Les corpuscules bactériophages n'agissent pas sur les bactéries par leur seule présence, mais par l'intermédiaire de ferments lytiques qu'ils sécrètent et qu'il est possible d'extraire, libres de tout corpuscule, et d'étudier. Du fait de la sécrétion de ferments, il résulte que le corpuscule bactériophage est doué du pouvoir d'assimilation, et ce pouvoir d'assimilation s'exerce chez lui comme chez tous les autres êtres vivants : il dégrade la substance des corps bactérieus au moyen de ferments qu'il sécrète et il utilise les produits de dédoublement pour sa multiplication (10, 11).

En ce qui concerne la guérison, le bactériophage provoque donc la destruction des bactéries pathogènes. Mais là ne se borne pas son action ; les observations faites dans diverses maladies ainsi que des recherches de laboratoire m'ont permis de montrer que la destruction simple par lyse ne constitue qu'une phase du phénomène qui, dans certaines maladies, n'est même pas prépondérante.

En premier lieu, les ferments lytiques sécrétés par les corpuscules bactériophages se répandent dans le milieu où ceux-ci agissent ; or, nous avons montré, Eliava et moi, que ces ferments exercent une action opsonique d'une grande puissance. Nombre de bactéries se trouvent phagocytées avant même de devenir la proie des corpuscules (7). Ces recherches ont été, depuis lors, amplement confirmées (18, 19, 20).

Ce n'est pas encore tout. Il existe des races de bactériophages hyper-virulentes vis-à-vis de telle ou telle espèce bactérienne, il en est qui sont avirulentes, avec

tous les intermédiaires entre ces deux extrêmes. Attaquée par un bactériophage hyper-virulent, la bactérie succombe ; si la virulence est moindre, la bactérie résiste et peut alors acquérir une véritable immunité vis-à-vis de son parasite (12). La bactérie contracte une maladie chronique qui aboutit à la formation d'une symbiose « bactérie-bactériophage », analogue a un lichen « algue-champignon ». Ce phénomène présente une grande importance, car il se produit des transformations brusques, souvent profondes, dans les caractères des bactéries symbiosées qui, à partir de ce moment, deviennent « mutantes » (9, 12). Sans pouvoir entrer ici dans des explications détaillées touchant ce sujet, fort complexe, disons seulement que *chaque caractère varie*, *chez les mutants*, *comme une entité indépendante*, la variation d'un caractère n'influe en aucune manière sur la variation des autres caractères. On comprend, dès lors, qu'à partir d'une bactérie unique, le nombre de mutants, c'est-à-dire le nombre de « mosaïques de caractères » possibles, soit infiniment grand.

Parmi les caractères bactériens, celui qui nous intéresse le plus, eu égard au sujet traité, c'est la virulence. Pour la plupart des espèces bactériennes, certains mutants, dérivant d'une bactérie pathogène, sont totalement avirulents, d'autres sont hyper-virulents, avec tous les intermédiaires entre ces deux extrêmes. Certains mutants même, provoquent une maladie chronique de longue durée alors que la bactérie originaire provoque une maladie aiguë à marche rapide (13). Pourtant, pour de rares espèces bactériennes (vibrion cholérique, par exemple) tous les mutants sont avirulents. C'est d'ailleurs à cette différence de comportement des mutants qu'est due la différence du caractère épidémiologique de la fièvre typhoïde et de la dysenterie d'une part, du choléra asiatique de l'autre (17), pour ne citer que ces deux types de maladies épidémiques.

Mais voici un autre caractère variable, également important. J'avais signalé (14) que la destruction des bactéries, préalablement sensibilisées, par l'alexine sérique n'est pas un phénomène constant ; certaines souches sont totalement réfractaires. Dernièrement, au cours d'une recherche sur les caractères des bactéries mutantes, entreprise avec la collaboration de T. Rakietien, nous avons découvert la raison de cette différence de comportement. Parmi les innombrables mutants qui dérivent d'une bactérie, les uns sont *totalement insensibles à l'action de l'alexine sérique*, même après sensibilisation par un antisérum spécifique, d'autres sont hypersensibles, avec tous les intermédiaires entre ces deux extrêmes.

Mais là ne se borne pas encore l'action du bactériophage. Nous avons réalisé, Le Louet et moi (7), de nombreuses expériences qui ont montré que les substances bactériennes solubilisées sous l'action des lysines sécrétées par les corpuscules bactériophages, possèdent la propriété de provoquer chez l'animal la formation d'une immunité puissante et durable. L'immunité vraie qui s'établit ainsi sous l'action des substances bactériennes solubilisées ne devient effective qu'après un temps d'incubation d'une durée minimum de quinze jours, après laquelle elle apparaît brusquement, dans toute sa puissance. Cette immunité est caractérisée par la présence dans le sang d'un principe immunisant, car l'injection, à un animal neuf, de sang d'un animal ainsi immunisé, confère au premier une solide immunité immédiate. Comme nous l'avons établi, le bactériophage n'intervient ici que d'une manière indirecte, son seul rôle consiste dans la dissolution des corps

*

bactériens : la substance bactérienne se trouve ainsi *modifiée* et placée sous un état physico-chimique particulièrement propre à impressionner les cellules de l'organisme animal, ce qui provoque, comme réaction de la part de ces dernières, l'élaboration du principe immunisant.

Mais l'organisme animal lui-même réagit à la présence d'un bactériophage par l'apparition d'une propriété anti-bactériophage des humeurs (15). Bordet et Ciuca ont, en effet montré que le sérum d'un animal ayant reçu une série d'injections d'un bactériophage, possède la propriété d'inactiver spécifiquement ce bactériophage.

Peu de recherches ont été faites jusqu'ici en ce qui touche la répercussion que peut avoir la propriété anti-phage (que l'on rencontre normalement chez certains individus) sur l'immunité. En tous cas, cette influence ne s'exerce que dans des maladies chroniques, car on ne trouve pas de propriétés à anti-phage spécifique chez les convalescents de maladies aiguës ; par contre, cette action inhibante paraît jouer un rôle dans les staphylococcies et les colibacilloses (16).

En résumé, les recherches faites dans diverses maladies infectieuses semblent montrer que l'évolution de la maladie et son issue, mort, guérison ou passage à l'état chronique, dépendent des actions et réactions qui se produisent entre les trois facteurs en présence :

I. Action de la bactérie pathogène sur l'organisme animal ;

II. Action du bactériophage sur la bactérie pathogène ;

1) Destruction des bactéries par bactériophagie,

2) Création de souches bactériennes mutantes, ce qui peut provoquer :

a) Une modification de la virulence bactérienne ;

b) Une modification de la sensibilité des bactéries à l'alexine sérique.

3) Imprégnation des bactéries par les lysines bactériophages qui, agissant comme de puissantes opsonines, en provoquent leur destruction par phagocytose.

III. Réaction de l'organisme animal sous l'action des substances bactériennes solubilisées par les lysines du bactériophage : résultat, immunité vraie se développant après une période d'incubation.

IV. Réaction de l'organisme animal à la présence du bactériophage : propriété anti-phage spécifique des humeurs.

Pour chaque type de maladie infectieuse, l'une ou l'autre de ces actions devient prépondérante dans le mécanisme de la guérison. En ce qui concerne, par exemple, la dysenterie bacillaire et le choléra asiatique, l'action prépondérante est II, 1, avec, comme action secondaire, II, 2 *a*. Dans la peste, les actions II, 1, II 2 *b* et II, 3 jouent un rôle actif. L'observation de quelques cas de pneumonie franche ont semblé montrer que l'action II, 1 est nulle, c'est ici II, 2 *b* qui domine.

Il est possible de cultiver au laboratoire n'importe quelle race de bactériophages : si la théorie de la guérison que j'ai déduite de l'observation des malades est exacte, il doit suffire d'administrer à un malade une culture d'un bactériophage *sélectionné*, *hyper-virulent*, pour provoquer brusquement, chez un malade,

le phénomène naturel de la guérison, évitant ainsi les aléas et les délais que présente souvent l'apparition spontanée de ce phénomène.

La preuve nécessaire et suffisante de l'exactitude d'une théorie analysant un phénomène naturel, consiste à provoquer expérimentalement la synthèse du phénomène.

BIBLIOGRAPHIE

1. F. d'Herelle, R. Malone et N. Lahiri. — *Indian Medical Gazette*, 1927, 62, et *Indian Med. Research Memoirs*, n° 14, Calcutta 1930.
2. F. d'Herelle. — *C. R. Ac. Sciences*, 1918, 167, 970.
3. — *C. R. Ac. Sciences*, 1919, 168, 631.
4. — *C. R. Ac. Sciences*, 1919, 169, 932.
5. — *C. R. Ac. Sciences*, 1921, 172, 99.
6. — *La Presse Médicale*, 21 oct. 1925.
7. — *Le Bactériophage, son rôle dans l'Immunité. Monographies de l'Institut Pasteur*, 1 vol., 277, p. Masson et Cie, 1921.
8. — *Le Bactériophage et son comportement*, 1 vol., 552 p. Masson et Cie, 1926.
9. F. d'Herelle et R. Beecroft. — *Journ. Lab. and Clin. Medicine*, 1923, 17, 667.
10. F. d'Herelle. — *C. R. Soc. Biologie*, 1920, 83, 1320.
11. V. Sertic. — *Centralbl. f. Bakt.*, I. Or., 1929, 110, 125.
12. F. d'Herelle. — *C. R. Soc. Biologie*, 1920, 83, 97 et 1921, 84, 384.
13. F. d'Herelle et T. Rakietien. — *Journ. of Inf. Diseases*, 1934, 54, 313.
14. F. d'Herelle. — *Immunity in natural infectious Disease*, 1 vol., 399 p. Baltimore 1924.
15. Bordet et Ciuca. — *C. R. Soc. Biologie*, 1921, 84, 280.
16. A. Raiga. — *Progrès Médical*, n° 10, 1929.
17. F. d'Herelle. — *Yale Journ. of Biology et Med.*, 1930, 3, 21.
18. Weiss et Arnold. — *Journ. of Inf. Diseases*, 1924, 34, 315.
19. A. R. Nelson. — *Journ. of Immunology*, 1924, 11, 43.
20. G. H. Smith. — *Journ. of Immunology*, 1928, 15, 125.

TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE PAR LE BACTÉRIOPHAGE DES MALADIES ÉPIDÉMIQUES DE NATURE BACTÉRIENNE.

Par F. D'HÉRELLE.

1. Principes généraux du traitement par le bactériophage. — J'ai exposé dans le précédent mémoire un résumé des observations, faites au laboratoire et au lit du malade, qui servent de base à une théorie de la guérison : si cette théorie est exacte, l'administration d'un bactériophage *sélectionné* devra provoquer chez le malade, dès l'apparition des premiers symptômes, le phénomène de la guérison.

Je viens de souligner le mot « sélectionné », voici pourquoi.

Vis-à-vis d'une bactérie pathogène donnée, on peut isoler de diverses sources [fèces ou produits pathologiques recueillis au début de la convalescence (2), eaux d'égout (7)], de nombreuses races de bactériophages dont l'activité est fort variable, allant de zéro à une puissance telle qu'en moins de deux heures toutes les bactéries d'une culture en plein développement sont tuées et dissoutes. On comprend que l'administration à un malade d'un bactériophage faible, vis-à-vis duquel la bactérie résiste aisément, ne peut provoquer la guérison. Seul peut le faire un bactériophage hyper-virulent, la condition est *sine qua non.*

Les corpuscules bactériophages ne peuvent agir que s'ils se trouvent en contact avec les bactéries qu'ils doivent détruire ; une seconde condition en découle : la culture de bactériophages hyper-virulents doit être administrée au malade par une voie telle que le contact soit réalisé. S'il s'agit d'une septicémie, voie endoveineuse ; maladie à localisation (peste bubonique, anthrax, etc.), injection en plein foyer ; méningite, voie intra-rachidienne ; maladies dont le siège est la muqueuse intestinale, administration orale, etc...

Troisième condition. Quelle que soit l'activité d'un bactériophage, elle s'exerce exclusivement sur les bactéries ; pour que son administration à un malade provoque la guérison en l'espace de quelques heures, temps nécessaire pour que la bactériophagie soit complète, il faut le faire dès le début des symptômes, alors qu'il n'existe pas encore de lésions profondes.

Administrer à un malade, même dès le début de son affection, un bactériophage peu virulent, revient à vouloir traiter un diphtérique avec un sérum pauvre en unités anti-toxiques ; administrer tardivement, et à plus forte raison à un moribond, un bactériophage, si virulent soit-il, ne peut avoir plus de succès que l'emploi tardif d'un sérum anti-toxique même puissant.

Mais il y a encore une autre condition : à part quelques exceptions (B. dysentérique de Shiga, par exemple), on n'a pas encore isolé de races de bactériophages actives sur toutes les souches d'une espèce bactérienne donnée. Quel bactériophage le praticien doit-il donc administrer à un malade ? Ceux qui n'ont qu'une vague idée de la question pourraient répondre : il faut donc préparer dans chaque cas un « auto-bactériophage ». Est-ce exact ? Prenons, par exemple, le cas d'une affection causée par un streptocoque ; la recherche d'un strepto-phage, capable

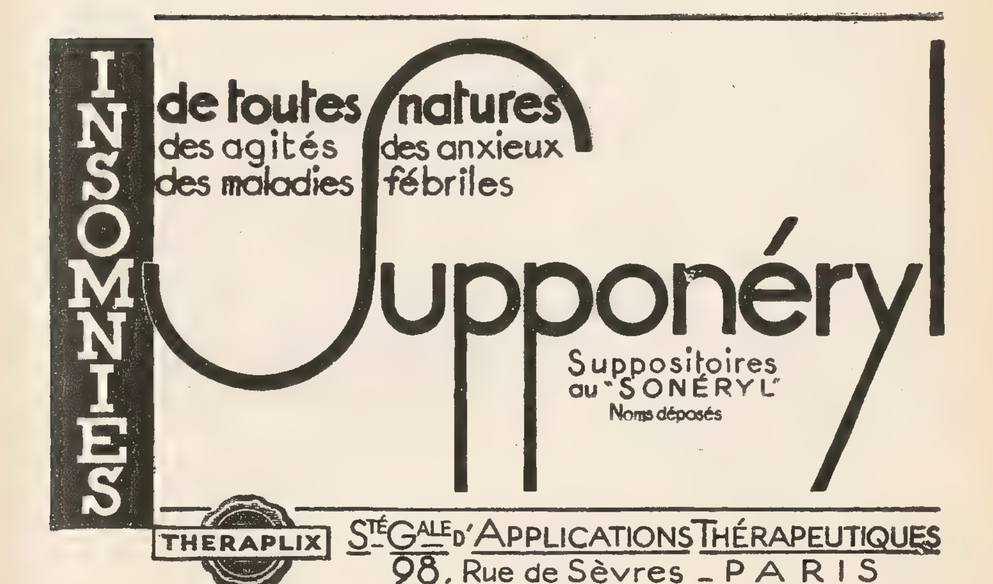
de provoquer la bactériophagie du streptocoque en cause, demanderait plusieurs mois de recherches faites par un spécialiste, et même souvent plusieurs années. Là-dessus, je ne crains aucune contradiction. Ce qu'on a, très improprement d'ailleurs, appelé un « auto-bactériophage » est donc un véritable non-sens. Comment dès lors résoudre la question ? Je ne pense pas qu'il y ait deux solutions. A mon avis, *un bactériophage thérapeutique doit être constitué par un mélange de races de bactériophages sélectionnées*, dont l'ensemble est actif sur une souche quelconque d'une espèce bactérienne donnée. Prenons encore comme exemple, le cas du strepto-phage thérapeutique. Pour le préparer, il faut commencer par isoler un grand nombre de souches de streptocoques (érisypélateux, scarlatineux, de fièvres puerpérales, etc.), les ranger par groupes de sensibilité vis-à-vis du bactériophage ; isoler un grand nombre de races de bactériophages, étudier chacune d'elles, sélectionner celles qui sont à la fois, les plus actives, les plus multivalentes et les plus adaptables, puis grouper celles-ci de manière à constituer finalement un mélange capable d'attaquer n'importe quel streptocoque. Un tel mélange est d'ailleurs indéfiniment perfectible car, en continuant à isoler et à étudier des strepto-phages, on finit toujours par trouver des races supérieures à celles constituant le mélangle initial.

Ces quelques explications permettront de comprendre la difficulté, et surtout la longueur de telles recherches, qu'il faut entreprendre pour chacune des bactéries pathogènes susceptibles de subir la bactériophagie. Depuis plusieurs années, avec l'aide de mes collaborateurs, je me suis efforcé de réaliser divers « mélanges bactériophages », mais l'effort individuel ne peut arriver à réaliser tout ce qu'on peut obtenir dans cette voie, seuls des Instituts officiels puissamment outillés peuvent y prétendre ; c'est pour cela que l'Union des Républiques Soviétiques, dont les dirigeants ont compris les résultats qu'on était en droit d'escompter de la méthode générale de traitement et de prophylaxie par le bactériophage, au vu des résultats déjà obtenus avec des moyens restreints, a décidé la création d'un Institut du Bactériophage, destiné à l'étude et à la préparation des bactériophages thérapeutiques. Il est à souhaiter que cet exemple soit suivi par d'autres pays.

2. Résultats du traitement de la dysenterie bacillaire, de la peste et du choléra. — La preuve cruciale de la validité d'une théorie de la guérison, déduite de l'observation des faits, consiste à reproduire expérimentalement la guérison, et la preuve sera d'autant plus nette, que les maladies choisies comme tests, seront plus meurtrières.

Peste bubonique. — J'ai débuté dans le traitement de cette maladie en traitant quatre cas graves, à Alexandrie (1). L'unique traitement a consité à injecter en plein bubon, 1 centimètre cube d'une culture d'un « pesti-phage ». Dans les quatre cas, la température tomba brusquement à la normale dans les douze heures qui suivirent l'injection et la convalescence, très courte, succéda de suite à la défervescence.

Couvy (2), au Sénégal, a utilisé la même méthode. « Cette méthode, dit-il, a été réservée aux cas d'extrême gravité : soit chez des moribonds après échec du traitement par le sérum, soit d'emblée, seul ou associé au sérum, chez des malades


INSOMNIES
de toutes natures
des agités
des anxieux
des maladies fébriles
Supponéryl
Suppositoires
au "SONÉRYL"
Noms déposés
THERAPLIX
Sté Gale d'APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES
98, Rue de Sèvres - PARIS

dont l'état paraissait désespéré..., et voués, semblait-il à une mort prochaine. » Vingt et un de ces cas désespérés furent traités par le bactériophage, dont deux cas de septicémie primitive et un cas de peste pneumonique primitive ; quinze de ces malades guérirent, très rapidement, dont les trois que je viens de mentionner. Pour ces cas d'extrême gravité, traités par le bactériophage, la plupart tardivement, la mortalité fut de 28 p. 100, alors que la statistique générale de cette année à l'hôpital de Dakar, comprenant nombre de cas de gravité moyenne, fut de 66 p. 100. Couvy fait remarquer que les courbes des malades traités par le bactériophage étaient superposables à celles que j'avais publiées en 1925 : chute brusque de la température dans les douze heures suivant l'injection et entrée rapide en convalescence. Il note également que les pesteux traités dès le début, guérissent rapidement et sans complications.

Dysenterie bacillaire. — J'ai traité les premiers cas à l'hôpital des Enfants-Malades, dans le service du regretté Hutinel, en 1919. La suspension de bactériophages était administrée *per os*, à la dose de 2 centimètres cubes. Tous les malades traités entrèrent en convalescence dans les vingt-quatre heures suivantes (3).

A la suite de ma première communication, Da Costa Cruz, au Brésil, confirma entièrement l'effiaccité absolue du traitement de la dysenterie bacillaire par le bactériophage. Depuis lors l'Institut Oswaldo Cruz de Rio de Janeiro prépare et distribue un « dysentéri-phage ». Il a été publié que, sur les dix mille premières boîtes d'ampoules distribuées, deux insuccès seulement furent signalés.

Étant en Égypte, j'envoyai au Service de l'Hygiène du Soudan, deux mille doses de dysentéri-phage pour l'utilisation dans les hôpitaux : un seul insuccès fut signalé, chez un enfant déjà moribond lors de l'entrée à l'hôpital.

Divers autres auteurs ont publié des résultats comparables, et, l'on peut dire que le traitement de la dysentérie bacillaire par le bactériophage est aujourd'hui classique, car plusieurs centaines de milliers de malades, répartis dans le monde entier, ont bénéficié de ce traitement.

Choléra asiatique. — En 1927, avec la collaboration de Malone et de Lahiri, nous avons appliqué le traitement par le bactériophage au choléra asiatique (4). Ces expériences furent faites, non pas à l'hôpital, mais dans des villages du Pendjab, sur des malades restant dans leurs huttes, sans soins particuliers. Alors que la mortalité parmi les malades traités par les méthodes usuelles, servant de témoins, était de 62 p. 100, elle fut de 8 p. 100 pour les malades qui reçurent *per os*, uniquement 5 centimètres cubes d'un « choléra-phage », et cela malgré qu'aucun choix n'ait été fait, certains étant déjà moribonds lors de l'administration du bactériophage. Quelques-uns (vingt-six) purent être traités dans les six premières heures suivant les premiers symptômes, tous guérirent.

Depuis lors, divers auteurs ont publié des résultats analogues, Morison (5) entre autres, qui, au cours d'une épidémie très meurtrière, causant une mortalité de 80,8 p. 100, abaisse cette mortalité à 10,8 p. 100 pour ceux qui sont traités par le bactériophage. Asheshov (6), opérant sur des malades, non plus en traitement dans des huttes de villages, mais à l'hôpital, a réussi à abaisser la mortalité à 2 p. 100.

Et il sera encore certainement possible d'améliorer ces résultats, en utilisant

des « pesti-phage » ou « choléra-phage » thérapeutiques, systématiquement préparés suivant les principes que j'ai énoncés plus haut.

3. Le bactériophage au cours des épidémies. — Les preuves que je viens de fournir en faveur de la théorie de la guérison que j'ai formulée sont, me semble-t-il, convaincantes : en voici qui le sont plus encore, si possible.

Dès 1918, j'avais étudié le comportement du bactériophage au cours d'épidémies localisées de dysenterie bacillaire, puis, en 1919, au cours d'une épizootie très étendue de typhose aviaire qui sévit sur toute l'étendue du territoire français. J'ai continué cette étude en Indochine en 1920, où j'eus l'occasion d'observer une violente épizootie de septicémie hémorrhagique des buffles, ainsi que diverses épizooties de peste murine (3). J'ai pu enfin vérifier et étendre les observations que j'avais faites jusque-là, au cours d'une épidémie de choléra que je pus étudier au Pendjab en 1927 (4). Dans toutes les épidémies et épizooties que j'ai étudiées, le comportement général des facteurs en jeu a été le même, seules les modalités varient. Je ne puis m'étendre ici sur toutes ces recherches, je m'en tiendrai à un bref résumé des conclusions touchant les épidémies de choléra asiatique.

Le vibrion cholérique est importé dans une localité jusque-là indemne par un malade en état ou en incubation de choléra. A partir de ce malade et des malades suivants, les vibrions sont disséminés dans le milieu, principalement par l'intermédiaire de l'eau des puits ou des rivières, rapidement contaminée, et des mouches. Ceci était d'ailleurs parfaitement connu.

Les premiers cas sont généralement mortels ; puis un malade guérit, nous avons vu plus haut par suite de quel processus. A partir de ce premier convalescent et des convalescents suivants, les bactériophages, adaptés à la bactériophagie des vibrions, sont rapidement disséminés par l'intermédiaire de l'eau, de rivière ou de puits, et des mouches, c'est-à-dire par les mêmes voies et les mêmes vecteurs que, primitivement, les vibrions pathogènes.

Donc, dans une communauté d'êtres sensibles, l'éclosion, la marche, la durée et la cessation de l'épidémie résultent de la plus ou moins grande et rapide dissémination, d'une part des vibrions agents de maladie, d'autre part des bactériophages agents de guérison. L'épidémie décline au fur et à mesure de la dissémination des bactériophages et cesse quand tous les individus sensibles sont « contaminés » par ces bactériophages adaptés, provenant de l'intestin des convalescents.

Ce que j'ai dit plus haut à propos d'une théorie de la guérison, à savoir que la preuve de son exactitude peut en être fournie par la reproduction expérimentale du procesus naturel, découvert par l'observation, s'applique également à une théorie du processus d'extinction des épidémies.

4. Le bactériophage, agent contagieux de la guérison. — Au cours de l'épidémie de choléra du Pendjab de 1927, j'ai tenté, dans des villages de 2 à 3.000 habitants, d'éteindre des épidémies dès leur début. J'ai opéré de deux manières différentes : l'une consistait à traiter tous les malades par l'administration de cultures de bactériophages, laissant ensuite ceux-ci se disséminer à partir des nombreux convalescents par les moyens naturels ; la seconde, à hâter la dissémination en versant ces mêmes cultures dans les puits fournissant l'eau potable

Seule Poudre d'Ovaire desséchée par un procédé nouveau qui, par sa rapidité permet à l'organe de conserver toutes ses propriétés.

HOLOVARINE

POUDRE D'OVAIRE INTÉGRAL

DOSE: 1 à 4 cachets ou dragées par jour avant le repas.

Echantillons gratuits sur demande

LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALE
48, Rue de la Procession - PARIS (15e) - Tél. Ségur 26-87



AU BLEU DE MÉTHYLÈNE

LE PLUS ACTIF - LE MIEUX TOLÉRÉ

BLENNORRAGIES CYSTITES
PYURIES - PROSTATITES
COLIBACILLOSE URINAIRE

Antigonococcique - Diurétique
Analgésique - Antiseptique



PROSTAL

SUPPOSITOIRES SÉDATIFS

Analgésiques Décongestifs, Opothérapiques

TROUBLES URINAIRES DOULOUREUX
HYPERTROPHIE DE LA PROSTATE
HÉMORROÏDES



LABORATOIRES MONAL - 13 Avenue de Ségur - PARIS (VIIe)

à la population, à raison de 50 centimètres cubes par puits. L'une et l'autre méthode donnèrent des résultats identiques : extinction de l'épidémie dans les quarante-huit heures, alors que la durée moyenne, dans les villages où elle suivait son cours naturel, était de vingt-six jours (4).

Depuis lors les deux méthodes ont été appliquées dans l'Inde. La seconde a surtout été appliquée dans la province de Bihar (Inde britannique) sous la direction d'Asheshov. Suivant les statistiques du Service d'Hygiène publique, il résulte que la durée moyenne des épidémies de village où les anciennes mesures prophylactiques ont été mises en œuvre (vaccination anti-cholérique de la population et désinfection des puits au permanganate de potasse) a été de vingt-six jours ; pour les villages où l'*unique mesure* a été l'addition de cultures de bactériophages dans les puits fournissant l'eau de boisson, cette moyenne a été de quarante-huit heures, c'est-à-dire exactement les chiffres que j'avais obtenus au Pendjab.

L'expérience de Morison (5), qui a utilisé la première méthode, est peut-être encore plus démonstrative, car elle a porté sur un nombre considérable d'individus. Cet expérimentateur a choisi, dans la province d'Assam (Inde), deux régions présentant les mêmes conditions épidémiologiques, peuplées chacune d'environ 600.000 individus. Par suite de conditions locales très particulières, deux vagues épidémiques balayent ces régions chaque année depuis un temps immémorial. L'une de ces régions (Habiganj District) fut gardée comme témoin, les mesures prophylactiques classiques continuèrent à y être appliquées, soit la vaccination anti-cholérique des habitants de tout village où le choléra fait son apparition et la désinfection des puits. Dans la seconde région (Nowgong District), *toutes ces mesures furent suspendues ;* dans chaque village un dépôt d'ampoules de bactériophages fut établi chez le chef : chaque ampoule contenant 2 centimètres cubes d'un mélange de bactériophages actifs sur les bacilles dysentériques et sur les vibrions cholériques. Ordre fut donné aux chefs de village de faire administrer, *per os*, mélangé avec un peu d'eau, le contenu d'une ou de plusieurs ampoules (une chaque trois heures, jusqu'à cessation des symptômes) à tout individu présentant un trouble intestinal quelconque, sans se préoccuper de sa nature. La distribution des ampoules fut complète en janvier 1930.

Les épidémies continuèrent comme par le passé dans le district témoin d'Habiganj : on compta 2.274 morts par choléra de janvier 1930 à juillet 1932. Quant au district de Nowgong, ce qui n'avait jamais été vu, aucune épidémie ne se produisit dès le moment où le bactériophage fut administré, malgré que des cas de choléra isolés, en provenance des districts voisins, vinssent mourir dans les villages de Nowgong : 124 en deux ans et demi.

En 1932, le Gouvernement ordonna que l'expérience, tout en continuant dans Nowgong, fut étendue au district témoin de Habiganj, en prenant comme nouveau témoin le district de Sunanganj. En juillet 1932 les 2.530 villages de Habiganj se trouvèrent fournis en bactériophages, à partir de ce moment toutes les mesures prophylactiques, autres que l'administration du bactériophage furent suspendues. Voici les résultats.

Habiganj, de juillet 1932 à juillet 1933 : pas d'épidémie, une vingtaine de cas sporadiques.

Nowgong : pas d'épidémie, de juillet 1932 à juillet 1933, une dizaine de cas sporadiques.

Épidémies habituelles dans tous les districts environnants y compris Sunanganj où le nombre de morts fut de 1.800; on compta dans le seul district de Kamrup (voisin de Habiganj) 2.139 morts, rien que pendant l'épidémie de printemps 1933.

Une très grave épidémie éclata à l'automne 1933 ; elle sévit sur tous les districts de l'Asssam et, en particulier, sur les districts voisins de Nowgong et de Habiganj, seuls ces deux derniers districts restèrent indemnes ; on compta 21 décès dans Nowgong et 35 dans Habiganj (presque tous des malades récemment arrivés des districts voisins). Dans le district témoin de Sunanganj la mortalité s'éleva à 1.505.

Des résultats d'une telle netteté fournissent la preuve que le bactériophage est bien l'agent de la guérison, *que cet agent est contagieux*, et établissent le bien-fondé des théories que je viens brièvement d'exposer, touchant la pathologie et la guérison des maladies infectieuses ainsi que la marche et la cessation des épidémies.

BIBLIOGRAPHIE

1. F. d'Herelle. — *La Presse Médicale*, 1925, n° 84.
2. Couvy et Popoff. — *Bull. Soc. Pathologie exotique*, juin 1930.
3. F. d'Herelle. — *Le Bactériophage, son rôle dans l'Immunité*, Paris 1921 (*épuisé*). — *Le Bactériophage et son comportement*, 1 vol. 552 p., Masson et Cie, édit., Paris, 1926.
4. F. d'Herelle, R. Malone et N. Lahiri. — *Indian Med. Research Memoirs*, n° 14, Calcutta 1930. (F. d'Herelle, *La Presse Médicale*, n° 61, 1928).
5. J. Morison, E. Milford Rice et P. Choudhury. — *Indian Journal of Medical Research*, 1934, 21, 791.
6. I. Asheshov, Saranjam et Lahiri. — *Indian Journ. of Med. Research*, 1930, 17, 1.

SUR LE TRAITEMENT DE LA FIÈVRE TYPHOIDE ET DES COLITES AIGUES PAR LE BACTÉRIOPHAGE DE D'HÉRELLE

Par Ch. MIKELADZÉ, Professeur à la Faculté de Médecine de Tiflis (Géorgie).
et Mlles E. NEMSADZÉ, N. ALEXIDZÉ, T. ASSANICHVILI.

La découverte du bactériophage, la constatation de sa présence constante au début de la convalescence de diverses maladies infectieuses, la méthode thérapeutique qui en découle, consistant à administrer aux malades des cultures de ce principe, dans le but de provoquer expérimentalement le phénomène de la guérison, ont incité de nombreux auteurs à suivre la voie ouverte par d'Hérelle : les uns ont confirmé ses conclusions, les autres n'ont pas obtenu le même succès. Nous n'avons pas à discuter ici les causes de ces divergences, nous nous contenterons d'exposer brièvement nos propres essais, commencés il y a deux ans et les résultats que nous avons obtenus, d'abord dans le traitement de la fièvre typhoïde puis dans les états colitiques aigus.

Nous ferons remarquer que nos malades, atteints de fièvre typhoïde, entrent généralement à l'hôpital assez tardivement, entre le dixième et le quinzième jour de la maladie, alors que l'hémoculture est souvent négative.

Dans une première série de cas, nous avons administré le bactériophage *per os*, à la dose de 10 centimètres cubes, pendant trois à cinq jours consécutifs. Contrairement à ce qu'ont avancé M. Violle et Mlle Roure, nous n'avons constaté aucune réaction. En général, dès le lendemain de la première dose, les malades se sentaient beaucoup mieux, l'état typhique s'atténuait.

Le tableau suivant résume les résultats de ce mode de traitement, en comparaison avec ceux donnés par les méthodes usuelles, observés simultanément.

	MÉTHODES USUELLES	BACTÉRIOPHAGE *per os*
Nombre de malades	64	21
Mortalité	15,6 p. 100	4,8 p. 100
Complications . . .	56,2 p. 100	13,0 p. 100
Récidives	4,5 p. 100	9,5 p. 100

On voit qu'avec le traitement par le bactériophage, administré *per os* entre le dixième et le quinzième jour de la maladie, les récidives ont été deux fois plus fréquentes, mais les complications trois fois plus rares et la mortalité trois fois plus basse. Par contre, nous n'avons pas vu la cessation de la maladie et la durée du séjour à l'hôpital a été sensiblement le même qu'avec les traitements usuels.

Nous avons ensuite commencé à utiliser la voie endo-veineuse chez des malades à hémoculture positive : nous injections 1 centimètre cube de bactériophage pendant trois jours consécutifs. Nous avons obtenu d'assez bons résultats : la durée de la maladie était de beaucoup raccourcie, mais la réaction qui suivait l'injection était très violente. Sur le conseil de d'Hérelle, nous avons alors utilisé un bactériophage cultivé en milieu non-peptoné, et adopté sa technique : injection

très lente de 3 à 5 centimètres cubes de bactériophage dilués dans 200 centimètres cubes de solution physiologique.

Les résultats ont été très encourageants. Dans les cas où la maladie n'a pas été brusquement arrêtée, sa durée a été considérablement diminuée, comme on peut s'en rendre compte par l'examen des deux courbes données à titre d'exemple.

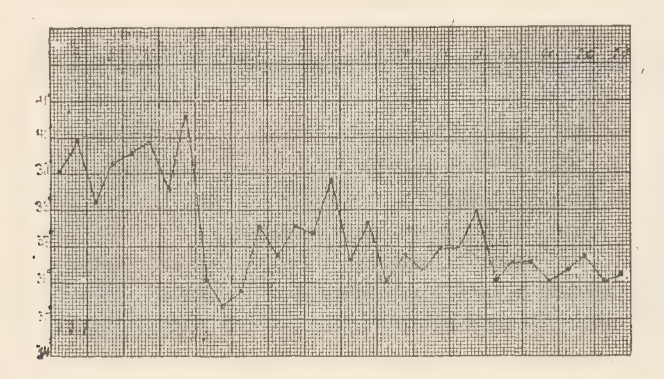


Fig. 1.

Maïs, avec cette technique également, nous avons observé de violentes réactions précédant la brusque chute de température, aussi nous considérons qu'il est prudent de réserver cette thérapeutique énergique aux sujets jeunes, avec un système cardio-vasculaire sain et tout à fait au début de la maladie, alors que l'intoxication typhique n'a pas encore affaibli l'organisme, et cela d'autant plus

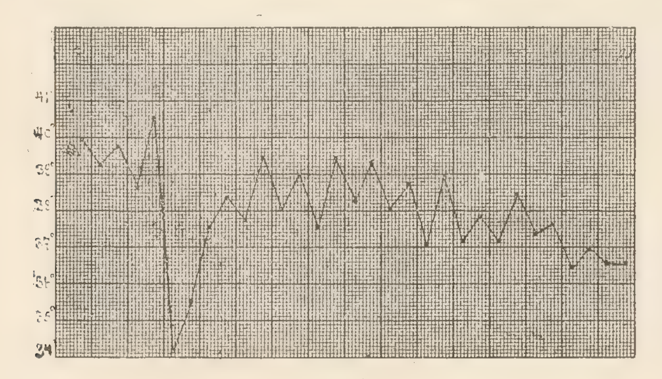


Fig. 2.

que le bénéfice de l'injection intraveineuse est d'autant plus grand que le cas est récent. Au lieu d'une injection unique massive, nous préférons d'ailleurs diminuer la dose et répéter les injections.

En résumé : 1° le bactériophage anti-typhique introduit *per os*, améliore l'état général des malades, fait cesser l'obnubilation, diminue le nombre des complications et abaisse la mortalité ;

2° Introduit *per venam*, le bactériophage diminue considérablement la durée

de la maladie et quelquefois même en interrompt brusquement le cours, mais provoque une violente réaction et des symptômes de choc, ce qui limite la possibilité de son emploi.

Ces conclusions pourront être modifiées dans l'avenir par suite de perfectionnements possibles dans la préparation des bactériophages thérapeutiques. En tous cas, actuellement, notre position est la suivante :

Chez les malades jeunes, avec un système cardio-vasculaire sain, au début de la maladie, on peut avoir recours à l'introduction intra-veineuse du bactériophage. Dans tous les autres cas, administrer le batcériophage *per os* à raison de 10 à 20 centimètres cubes par jour, pendant trois jours consécutifs.

Les colites aiguës qui se produisent en Géorgie sont généralement graves, surtout en été. Elles sont causées, les unes par des protozoaires, les autres par des bacilles apartenant au groupe des paradysentériques ou à celui des salmonella. Le traitement de toutes ces affections par le bactériophage est devenu pratiquement réalisable depuis que d'Hérelle a préconisé, sous le nom de Bacté-Intesti-Phage, un mélange de diverses races de bactériophages, sélectionnées de manière à ce que n'importe quelle bactérie susceptible de causer des troubles intestinaux, soit attaquée par au moins un des bactériophages du mélange.

Dès l'entrée à l'hôpital, nous soumettons les selles du malade à un examen microscopique direct ; si le résultat montre qu'un protozoaire est en cause, nous appliquons le traitement convenable (émétine, stovarsol, yatren, etc.), sinon, sans attendre le résultat de l'examen bactériologique, nous administrons de suite au patient, *per os*, chaque deux heures, le contenu d'une ampoule, soit 2 centimètres cubes de bacté-intesti-phage, dilué dans de l'eau bouillie, en tout 8 à 10 ampoules. Pendant ce temps les malades sont soumis à la diète hydrique.

Les résultats ont été excellents, surtout pour les malades qui sont entrés à l'hôpital au début de l'affection. Pour ceux-là, même pour les cas graves d'emblée, avec forte intoxication, nous obtenions, dés le lendemain, l'interruption de la maladie et le rétablissement complet du patient qui sortait de l'hôpital, guéri, après trois à cinq jours.

D'une manière générale, le bactériophage agit, avant tout, sur l'état général du malade en supprimant ou diminuant notablement les symptômes d'intoxication. Déjà d'Hérelle a attiré l'attention sur ce fait qu'il a observé comme première conséquence du traitement dans toutes les maladies dans lesquelles les symptômes de la toxémie dominent le tableau clinique. La température tombe à la normale, ou à peu près, dès le lendemain. Le pouls qui était faible et accéléré, s'améliore. Les douleurs intestinales, le ténesme, ainsi que la fréquence, l'aspect et la présence de sang, cessent rapidement ou diminuent graduellement suivant que le cas a été plus ou moins hâtivement traité. Même dans les cas les plus défavorables, traités tardivement, l'amélioration de l'état général du malade et la diminution du nombre des selles est considérable, quoique leur caractère colitique persiste alors assez longtemps. Dans ces cas traités tardivement, nous avons observé qu'une seconde série d'ampoules de bacté-intesti-phage données après un jour de repos, nous donnait toujours de bons résultats.

Au début de nos essais, dans le but de juger de la valeur du traitement, nous avions conservé comme témoins des malades traités par les méthodes usuelles,

nous avons dû vite abandonner cette méthode, dans l'intérêt des malades, parce que les résultats de la série témoin étaient de beaucoup inférieurs à ceux obtenus par l'emploi du bactériophage.

Nous avons traité, comme nous venons de l'expliquer, 90 cas de dysenteries bacillaires et de colites graves, avec les résultats suivants :

Sur 47 dysentériques, il y eut 3 décès (6,4 p. 100), ce qui est deux fois inférieur à la mortalité moyenne de cette maladie chez nous. Ces 3 cas étaient entrés tardivement à l'hôpital ; tous les autres ont guéri.

Sur 43 colitiques, tous guérirent[1].

En résumé, le traitement des dysenteries et des colites aiguës graves par un mélange convenable de bactériophages sélectionnés, permet, dans un grand nombre de cas, quand il est administré au début de la maladie, d'en interrompre le cours. Quand l'administration est tardive, il améliore toujours l'état général des malades, diminue les symptômes locaux et réduit la mortalité.

1. Une malade, âgée de soixane-cinq ans, succomba au cours de la convalescence à une maladie de cœur grave dont elle souffrait depuis longtemps.


DEUX FORMES
PREMIER ÂGE
SPÉCIALE
SANS
CACAO
PHOSPHATINE
L'ALIMENT DES ENFANTS
NORMALE
AROMATISÉE AU
CACAO 3½ %
SEVRAGE. CROISSANCE
PHOSPHATINE FALIERES 1, QUAI AULAGNIER, ASNIÈRES

SUR L'APPLICATION DU BACTÉRIOPHAGE DANS LA PÉRITONITE PAR PERFORATION AU COURS DE LA FIÈVRE TYPHOIDE

Par A. TSOULOUKIDZÉ, Professeur à l'École de Perfectionnement des Médecins de Tiflis (U. R. S. S.)

La découverte du bactériophage par d'Hérelle doit être certainement placée parmi les grandes découvertes médicales du xxe siècle, car les conceptions qu'il en a déduites transforment nos connaissances touchant la guérison dans les maladies infectieuses.

Grâce à notre expérience de plus de cinq années, nous pouvons dire que la lutte contre l'infection devient, pour le chirurgien, pleine de promesses. Prenant comme base la solide conception de d'Hérelle, nous devons établir les modalités de l'application du bactériophage dans la pratique chirurgicale courante.

Nos expériences ont porté sur les diverses infections relevant de la chirurgie ; l'étendue limitée de cette communication ne me permet pas d'analyser toutes les voies explorées. Je m'en tiendrai, à titre d'exemple de ce qu'il est permis d'espérer de cette nouvelle méthode, à l'une des plus graves infections qui soient : le cas des perforations intestinales au cours de la typhoïde, car, aux phénomènes septiques causés par la grande faculté d'adsorption que possède le péritoine, communs à toute perforation, s'ajoutent les phénomènes coexistants (intoxication prolongée, jeûne, troubles du côté du cœur et des poumons), et même la difficulté de diagnostic de la perforation du fait de l'état typhique du malade. Toutes ces causes assombrissent le pronostic ; j'ai recueilli la statistique générale de la mortalité (cliniques de Tiflis, littérature de l'U.R.S.S et étrangère) : elle serait de 85 p. 100 des opérés, et même, d'après certains auteurs elle s'élèverait à 91-93 p. 100.

La somme des perforations typhiques opérées dans ma clinique et celle de Guigoloff, a été de 47 dont 20 ont été traitées par le bactériophage au cours de l'intervention chirurgicale. Dans le groupe des 27 malades qui ont subi l'opération seule, 24 ont succombé, soit une mortalité de 89 p. 100. Dans le groupe de 20 qui ont, de plus, été traités par le bactériophage, 7 ont succombé, soit une mortalité brute de 35 p. 100. Ce dernier chiffre demande une explication car, sur les 10 malades qui ont été traités dans ma clinique, la mortalité a été seulement de 20 p. 100. Chez Guigoloff la mortalité légèrement supérieure s'explique par le fait que 2 de ses malades sont morts sans présenter de symptômes péritonéaux, quatre et cinq jours après l'intervention ; mais, comme l'autopsie n'a pu être faite, je dois les classer comme douteux, parmi les morts des suites de péritonite. Tous nos malades, dans les deux groupes, ont été opérés dans les quarante-huit heures après la perforation. Tous étaient donc, à ce point de vue, dans les mêmes conditions que ceux dont il est question dans la littérature.

Fait digne d'être signalé : parmi les cas traités par opération seule, 89,2 p. 100 des morts ont succombé au cours des trois jours suivants, tandis que parmi

ceux qui, en plus, ont été traités par le bactériophage, 35,4 p. 100 sont morts pendant cette période et 64,8 p. 100 de quatre à treize jours après intervention. Ce fait démontre que, même dans les cas mortels, l'infection péritonéale s'atténue sous l'action du bactériophage. Voici une observation qui confirme cette déduction.

La malade M..., opérée dans ma clinique par le docteur Barnabichvili pour péritonite par perforation intestinale. Symptômes généraux de péritonite aiguë diffuse. La cavité péritonéale est baignée de pus. On l'arrose de bactériophage. Le lendemain, plus aucun symptôme péritonéal. A partir du quatrième jour, on administre le bactériophage anti-typhique *per os*. Mort le onzième jour après l'intervention. Autopsie : mort par pneumonie bilatérale. La cavité péritonéale est exempte de pus. Dans l'intestin grêle on trouve quelques ulcérations, intéressant toute la paroi intestinale jusqu'à la séreuse.

Ce cas est remarquable par le fait que malgré la présence de plusieurs ulcérations, parfaitement perméables aux germes pathogènes, nous ne constatons aucun signe de péritonite ; bien plus même, la péritonite qui existait a été complètement liquidée.

Notre mode d'application du bactériophage est le suivant. Après laparotomie et oblitération de la perforation, nous versons dans la cavité péritonéale 8 à 20 centimètres cubes d'un mélange de bacté-pyo-phage et de bacté-intesti-phage par parties égales, non diluées. La cavité péritonéale est ensuite complètement fermée, sans drain ni tampon. Nous insistons sur ce dernier point, car les cas de mort chez Guigoloff ont justement été des malades chez lesquels un tampon avait été laissé dans la cavité et dont la plaie, par conséquent, n'avait pas été complètement fermée.

Actuellement, nous avons suffisamment de données pour recommander énergiquement le bactériophage de d'Hérelle comme le facteur de lutte réelle contre l'infection péritonéale aiguë en général, et au cours des perforations typhiques en particulier.

L'application générale du bactériophage, comme je l'ai suggéré plus haut, procurera aux chirurgiens la possibilité de déterminer les modalités pratiques de son utilisation et contribuera ainsi au plus grand progrès dans le traitement des infections relevant de la Chirurgie.


Spécialités des Laboratoires
du Dr. MARTINET
ELIXIR DE CATÉCHIODE IRRADIÉ
NÉO-COLLARGOL
(OVULES - PILULES)
POMMADE
cocaïnée & non cocaïnée
16, Rue du Petit-Musc, PARIS 4e
TÉLÉPH. ARCHIVES 39-44
THÉRAPEUTIQUE ANTI-ADÉNOPATHIQUE & ANTI-RACHITIQUE
ELIXIR DE CATÉCHIODE IRRADIÉ
ACTIVÉ PAR LES RAYONS ULTRA-VIOLETS
OVULES AU NÉO-COLLARGOL
INDICATIONS Métrites Ulcérations du Col
MODE D'EMPLOI 1 Ovule tous les 2 soirs
OVULES AU NÉO-COLLARGOL
Toutes Affections Gynécologiques
PILULES AU NÉO-COLLARGOL
ENTÉRITES
Affections rénales & vésicales
PILULES AU NÉO-COLLARGOL
ENTÉRITES Affections rénales
POMMADE AU NÉO-COLLARGOL
PLAIES-BRULURES

LE BACTÉRIOPHAGE DANS LE TRAITEMENT DES AFFECTIONS CUTANÉES

Par MM. GOUGEROT et EDOUARD PEYRE.

Certaines infections cutanées sont si souvent rebelles qu'il était intéressant de leur appliquer la nouvelle thérapeutique des bactériophages.

Depuis 1923 [1], nous avons commencé ces applications dans des cas de sycosis et folliculites pustuleuses dans la dermo-épidermite microbienne longuement décrite par l'un de nous, dans les furonculoses récidivantes.

La technique « locale » est la meilleure. En effet, même avec des bactériophages dont l'activité vis-à-vis des staphylocoques cultivés était contrôlé, les premiers malades ne furent pas influencés par l'injection sous-cutanée.

Au contraire, le traitement local donna les résultats probants à la condition de s'ingénier à introduire le bactériophage dans chacune des lésions :

Pour le *sycosis*, les *folliculites* et les *pyodermites bulleuses*, il faut ouvrir d'abord patiemment *tous* les éléments pustuleux avec une pipette ou une seringue contenant du bactériophage de façon à inoculer chaque pustule, car tous les éléments si petits soient-ils doivent être attaqués. Puis, pour compléter le traitement, une friction est faite avec un tampon mouillé de bactériophage. Enfin une compresse humectée de bactériophage est déposée sur l'ensemble du placard cutané.

Le lendemain on observe une réaction locale souvent désagréable et dont il faut prévenir le malade qui serait déconcerté par l'exaspération des lésions : chaque pustule peut grossir et s'entourer d'une zone inflammatoire indurée et rouge ; on a l'impression d'un combat entre le staphylocoque et le bactériophage. Mais au bout de quarante-huit heures, la lésion injectée se dessèche et disparaît.

Tous les deux jours il convient de répéter la même manœuvre, certaines pustules ayant été oubliées ou étant apparues depuis la première application. Les insuccès proviennent de la négligence des malades qui n'ont pas traité tous les éléments cutanés. Au bout de huit à dix applications, l'amélioration est presque toujours manifeste.

Dans la plupart des cas, le mot de guérison put être prononcé.

Un de nos élèves était atteint de sycosis pustuleux de la figure extrêmement tenace ayant résisté à toutes les cures, même à la radiothérapie.

Un tailleur avait un sycosis à gros nodules hypodermiques et dermo-épidermite diffuse, de la moustache, de toute la barbe et de tout le pubis.

Un autre avait tantôt un sycosis pustuleux avec épidermite squameuse amiantacée, tantôt un sycosis pustuleux avec dermo-épidermite exulcéreuse suintante. De très grandes améliorations furent obtenues avec le bactériophage alors que les traitements classiques restaient impuissants à éteindre les lésions.

1. GOUGEROT et PEYRE. — Le bactériophage dans le traitement des infections cutanées. *C.-R. soc. biol.*, 12 juillet 1924, *soc. dermat.*, 13 nov. 1924. *Revue pratique des pays chauds*, fév. 1925, n° 8.

Dans les furonculoses, cette même action heureuse du bactériophage se retrouve aussi nette, parfois plus rapide. La preuve est surtout frappante lorsque les divers traitements généraux ou locaux ont été essayés sans succès n'empêchant pas le furoncle d'évoluer jusqu'à l'induration et la suppuration. Là encore, il faut faire agir localement le bactériophage en l'injectant dans la masse du furoncle et d'ordinaire en quarante-huit heures les lésions s'arrêtent, puis se guérissent. Si l'on injecte les lésions dès leur début, le procédé précédemment décrit les fait disparaître en quelques heures.

Dans les *dermo-épidermites microbiennes*[1], il faut décaper les lésions, enlever les croûtes, ouvrir les bulles, frictionner la surface un peu rudement afin de faire « entrer » le bactériophage dans la peau, puis on applique une compresse largement mouillée du même bactériophage. On a souvent la même réaction momentanée de défense que dans le sycosis et il faut prévenir le malade de cette aggravation passagère.

Dans les abcès, ulcérations microbiennes, la guérison a été parfois rapide.

Dans les acnés, les résultats ont été inconstants mais parfois nets, souvent nuls.

Les résultats intéressants de ces essais sans danger représentent une confirmation nouvelle de la valeur thérapeutique du bactériophage de F. d'Hérelle.

---

1. Gougerot. — Les dermo-épidermites microbiennes de guerre et leur traitement. Prix Bréant. *Revue de médecine*, n° 5, 6, 7, 8, mai-juillet 1916.


THÉRAPEUTIQUE ANTALGIQUE
TRAITEMENT IODÉ
RADIODIAGNOSTIC
LIPIODOL
LAFAY
HUILE IODÉE À 40%
540 MILLIGr d'IODE par C.C.
AMPOULES
CAPSULES
EMULSION
COMPRIMÉS
LABres A GUERBET & Cie
22. RUE DU LANDY
St OUEN – PARIS


Contre l'ADYNAMIE :
SÉRUM NÉVROSTHÉNIQUE
FRAISSE
en ampoules ou en gouttes.


Contre la SCIATIQUE,
le RHUMATISME :
CAMPHRO-SALYL
FRAISSE
Chaque ampoule contient : 0 gr. 50 de Salicylate de Benzyle
0 gr. 10 de Camphre

LE BACTÉRIOPHAGE EN CHIRURGIE

Par M. Louis SAUVÉ, Chirurgien de l'Hôpital Lariboisière.

Voilà plus de dix ans que j'ai eu l'occasion, grâce à mon collègue et ami Grenet et à son interne d'alors Isaac Georges, d'observer pour la première fois l'action du bactériophage sur une très grave affection colibacillaire. La quasi instantanéité de la guérison, prédite par la lyse préalable *in vitro* du coli-bacille incriminé, m'impressionna vivement ; et depuis lors, j'ai étudié l'action des diverses suites bactériophagiques dans les infections chirurgicales. Je disais en 1927 à la Société de chirurgie que la bactériophagie était une des plus grandes découvertes bactériologiques depuis Pasteur. Dix ans d'observation désintéressée, parce que presque toujours hospitalière, n'ont pas amoindri cette opinion. Ne faisant pas métier des connaissances acquises dans cet ordre de faits, avant tout chirurgien, je puis, avec plus d'indépendance et d'objectivité, me faire le défenseur de cette grande découverte, et c'est peut-être pour cela que la direction de cette Revue m'a prié d'en exposer le rôle chirurgical, honneur auquel je suis très sensible.

L'usage de la bactériophagie en chirurgie englobe deux ordres de faits différents : les infections locales et les infections générales.

I. Infections locales. — Elles comprennent celles dont les germes sont lysés par le bactériophage : infections staphylococciques, infections colibacillaires, infections streptococciques.

I. — Les infections staphylococciques locales ont été les premières et les plus souvent étudiées, non seulement parce que la lyse de leurs germes est facilement observable, mais encore et surtout parce que, grâce à d'Hérelle et à ses collaborateurs, et à Gratin d'autre part, nous avons à notre disposition des souches staphylophagiques extrêmement polyvalentes, lysant plus de 90 p. 100 des différents staphylocoques. Point donc n'est besoin d'adapter une souche spéciale contre un staphylocoque donné : les bactériophages de stock, que fabriquent maintenant nos laboratoires, suffisent dans presque tous les cas de staphylococcies. On sait les règles depuis longtemps posées par d'Hérelle : je les rappelle brièvement. Le bactériophage est surtout actif contre les staphylococcies aiguës ; son action est extrêmement rapide, et, quand il n'agit pas d'emblée, il est inutile d'en répéter indéfiniment l'emploi ; enfin, dans les staphylococcies chroniques, où la symbiose staphy-bactériophage est courante, il existe une sorte d'antiphagie dont il faut se débarrasser préalablement par auto-hémothérapie. Il est essentiel de se méfier des cultures secondaires, et pour cela deux précautions s'imposent : ne se servir en pratique que des cultures bactériophagiques chauffées, qui éliminent ces cultures, et ne pas faire d'injections sous-cutanées qui, outre le risque de développer la production des antiphages, peuvent introduire dans des cas rares des germes pathogènes. La limpidité des ampoules n'est pas un critère absolu de l'absence de cultures secondaires, car des germes pathogènes peuvent exister sous la forme filtrante. Donc, règle formelle d'abandonner la voie sous-cutanée (sauf exceptions) pour n'employer le bactériophage que *in situ*.

Ceci une fois posé, deux grandes variétés de staphylococcies locales doivent être discriminées : les abcès, circonscrits, les furoncles et les anthrax, enfin les ostéomyélites. Si l'on excepte ces dernières, profondes, et difficiles à atteindre autrement que par le bistouri, on observe souvent des résultats saisissants. Mais tout moyen biologique est, dans l'état actuel de nos connaissances, inconstant dans son action ; d'où cette règle que j'ai souvent répétée à la Société de Chirurgie : *toutes les fois que la vie ou une fonction importante sont menacées immédiatement*, et que *cette menace a les plus grandes chances d'être supprimée par l'acte chirurgical*, *il ne faut pas s'attarder aux moyens biologiques : le bistouri est le moyen fondamental à employer sans délai*, *les agents biologiques sont à employer seulement secondairement.*

Mais quand la menace n'est ni très importante, ni très immédiate, j'emploie la technique suivante : ponction minuscule de l'abcès au bistouri, permettant juste l'introduction d'une seringue, et après évacuation du pus, injection sans aiguille du bactériophage ; brassage de la poche.

Dans les abcès de la marge de l'anus, j'obtiens ainsi des guérisons surprenantes en deux à trois jours, d'abcès volumineux, sans fistule et sans intervention chirurgicale. Après les abcès du sein, les phlegmons circonscrits, les abcès dentaires, toutes affections où l'emploi du bactériophage fait souvent au patient l'économie d'une intervention avec anesthésie et de longs pansements ultérieurs. Je suis surpris qu'une méthode si simple, si brillante et si sûre ne soit pas plus vulgarisée, et certain qu'avec le temps elle se diffusera.

Dans les furoncles et dans les anthrax, la technique est la même. Je me garde d'injecter avec l'aiguille le bactériophage. Avec une pince j'enlève le bourbillon, et par le vide obtenu, j'injecte avec l'embout de la seringue le bactériophage.

Dans les furonculoses, si souvent buboniques et récidivantes, il faut se débarrasser des antiphages par deux à trois autohémothérapies préalables, à deux jours de distance les unes des autres. Dans certains cas rebelles, quand je suis sûr de la provenance du bactériophage, j'emploie le bactériophage par voie sous-cutanée; mais c'est une voie d'exception.

II. — Les infections colibacillaires sont étudiées par mon collègue et ami Michon, dans un article très intéressant de ce numéro : j'y vois avec plaisir rendre justice à cette phagothérapie à laquelle je dois mon premier succès. Je n'y reviens que pour noter la polyvalence de plus en plus grande des stocks coliphagiques. Néanmoins, il existe des cas complexes où l'urine contient plusieurs souches colibacillaires, les unes faciles, les autres difficiles à lyser ; dans de tels cas, rebelles à toutes autres méthodes, les stocks ne suffisent plus ; il devient nécessaire d'adapter un coliphage plurivalent pour les différentes souches contenues dans l'urine. Enfin notons que l'association staphy-colibacille est très fréquente.

Les infections locales à streptocoques peuvent être également traitées par les bactériophages. Et c'est avec grand intérêt que j'ai été mis au courant par MM. Sertic et Boulgakov, collaborateurs de d'Hérelle, de leurs recherches très intéressantes sur la streptophagie. Elles tendent à montrer, contrairement aux vieux dogme de l'unité, ou du moins du petit nombre des souches streptococciques, que celles-ci sont au contraire très nombreuses quand on emploie comme

critère leur résistance à la lyse bactériophagique. Ces recherches les ont conduit à préparer un streptophage polyvalent pour 50 p. 100 des différents streptocoques. Résultat des plus intéressants et qui autorise l'usage des stocks ainsi préparés. Mais les suppurations à streptocoques étant beaucoup plus rares que celles causées par les staphylocoques, ce sera surtout dans les érysipèles graves ou dans les septicémies que le streptophage devra être employé par voie intraveineuse. Il est d'ailleurs utile d'employer, quand on ne connaît pas exactement le germe microbien, un mélange de staphy et de streptophages.

Si, *maintenant*, après mon expérience, je compare les résultats obtenus par la bactériophagie dans les infections locales à ceux que l'on obtient par d'autres méthodes, et notamment par la vaccination, je puis affirmer qu'aucune autre n'est aussi efficace, ni aussi dépourvue de danger que la bactériophagie. Certes, les vaccins injectés à dose massive peuvent donner des résultats brillants ; non par production d'immunisation active, mais parexpulsion microbienne massive par surinfection. Quand cette expulsion ne se produit pas, la surinfection persiste, et j'ai pu recueillir une dizaine de cas de généralisation avec mort. Rien de semblable par la bactériothérapie *in situ*, qui, quand elle n'agit pas est réellement sans danger. Mais que l'on veuille bien suivre la technique sus-décrite pour les phlegmons et la marge de l'anus, et l'on sera surpris de la fréquence et de la rapidité extraordinaire des succès.

II. Bactériophagie dans les septicémies. — Avec mon élève Gross, dont la thèse paraîtra prochainement, j'ai traité par bactériophagie intraveineuse et guéri 9 cas de septicémie à staphylocoques. Pour qui connaît la gravité extrême des septicémies à staphylocoques, ce résultat se passe de commentaires, et ces cas seront publiés dans la thèse de Gross[1].

La technique est la suivante : dilution de 4 à 6 centimètres cubes de bactériophage cultivé en milieu non peptoné (pour éviter le choc peptoné) dans 200 centimètres cubes de sérum non toxique ; injection poussée très lentement dans la veine (40 à 50 minutes). Prise de la température toutes les deux heures pour enregistrer la lyse. Quand celle-ci se produit, elle est massive et s'accompagne de gros phénomènes de choc. Mais dans aucun cas (20) je n'ai eu à déplorer d'accidents mortels. La courbe de température prise de deux heures en deux heures, descend en trois à cinq heures de 40° à 37° et au-dessous ; elle est rigoureusement synchrone, *une fois passés* les phénomènes de choc initial, à la courbe de lyse observée *in vitro*, et j'ai insisté sur ce synchronisme pour établir la réalité de la lyse *in vivo*.

A partir de la descente de la température, le malade se sent véritablement renaître, son faciès se transforme, et l'observateur assiste en quelques heures à une véritable résurrection.

Je n'ignore pas les objections théoriques que l'on peut faire à la bactériophagie intraveineuse : importance du choc, possibilité d'introduire des germes patho-

1. Je tiens à remercier particulièrement le laboratoire de bactériophage de d'Hérelle, spécialement MM. Sertic et Boulyakov, qui ont mis gracieusement à ma disposition le bactériophage en injections intraveineuses, autant que j'en ai voulu.

gènes insuffisamment lysés et sous la forme filtrante, etc. Elles ne tiennent pas contre le fait brutal des guérisons définitives, et contre cet autre fait que malgré la gravité de l'état général, je n'ai jamais eu de mort ni de généralisations. Au surplus, contre une affection aussi désespérée que la staphylococcie, toute thérapeutique est autorisée quand elle a des chances de réussir, à plus forte raison quand elle donne d'aussi brillants succès. Il est entendu que cette thérapeutique n'est pas valable à la période terminale, annoncée par le météorisme abdominal et le brusque déclin de l'état général, longtemps vu en apparence dans ces affections. Il est entendu également qu'une seconde et une troisième injection à deux jours d'intervalle peuvent être nécessaires dans les cas de lyse incomplète. En cas d'absence de lyse, il est inutile de faire de nouvelles injections ; et d'ailleurs cette absence de lyse est le plus souvent caractérisée par l'absence de tout choc.

Aucune autre méthode ne m'a donné de résultats, même l'anatoxine staphylococcique. Je continue donc à employer cette méthode, et me propose de l'employer également contre les streptococcémies, malgré un échec observé récemment.

Je rappelle que j'ai publié à la Société de Chirurgie avec Jacquemaire, un cas de septicémies à colibacilles de la plus haute gravité et terminé par guérison en vingt-quatre heures à la suite de la bactériophagie intraveineuse.

III. — En résumé, la bactériophagie de d'Hérelle donne, en chirurgie, des résultats qu'aucune autre méthode ne donne avec aussi peu de dangers. A condition de la faire suivant les précautions dites plus haut; à condition surtout de n'en pas faire une panacée universelle ; à condition enfin, de ne pas transformer cette méthode dont l'un des principaux avantages est un caractère scientifique en une méthode universelle et de nature commerciale. Les résultats obtenus par M. Tsouloukidzé (de Tiflis) m'ont impressionné, et autorisent l'emploi de la méthode dans les perforations intestinales, notamment les typhiques. J'ai la ferme conviction que la bactériophagie, employée avec circonspection et suivant des indications précises, est une admirable méthode, dont, après dix ans d'observations, les résultats dans des cas concrets et très graves, me surprennent toujours par leur quasi instantanéité, et qui, dans les autres, n'a jamais produit d'aggravation de l'état du malade. Et je termine en répétant encore, tant cela me semble capital, qu'elle devra toujours être précédée de l'acte chirurgical, toutes les fois que la vie ou une fonction importante sont menacées par l'infection et peuvent être préservées par le bistouri.

LE TRAITEMENT DES INFECTIONS URINAIRES PAR LE BACTÉRIOPHAGE

Par le Docteur Louis MICHON, Chirurgien des Hôpitaux.

En 1930, nous avons eu l'occasion, dans un article du *Paris Médical*, d'exposer nos résultats dans le traitement des infections urinaires à colibacilles par les instillations du bactériophage. A cette époque nous faisions remarquer le peu d'enthousiasme régnant en faveur de la bactériophagothérapie. Oeconomos, dans un rapport très étudié sur l'infection colibacillaire, rapport présenté au IVe Congrès de la Société Internationale d'Urologie, déclarait n'avoir personnellement obtenu aucun résultat par cette méthode thérapeutique.

Tous ceux qui avaient répondu à son référendum se montraient peu enthousiastes. Lepoutre, dans un article paru dans les *Archives des maladies des reins et des organes génito-urinaires* (avril 1930), ne se montrait pas plus optimiste. C'est pourquoi, en contradiction avec ces opinions si peu favorables à l'emploi du bactériophage, nous avions cru devoir faire connaître les résultats tout à fait remarquables que nous avions obtenus dans plusieurs cas d'allure sévère. Et nous n'hésitions pas à formuler des conclusions en faveur de cette méthode capable de donner des succès rapides et d'une qualité vraiment supérieure à ceux obtenus par les méthodes classiques. Aussi, fidèle à une thérapeutique qui nous avait fourni de beaux succès, nous l'avons employée d'une façon courante depuis 1930, traitant un très grand nombre de cystites et de pyélonéphrites. Si, comme nous aurons l'occasion de le redire, nous avons eu des échecs, nous avons eu, par contre, de très nombreux succès, de telle sorte que la valeur de la bactériophagothérapie nous paraît aujourd'hui absolument incontestable.

I. Traitement des cystites. — Nous avons employé le bactériophage dans un grand nombre de cystites et d'urétro-prostato-cystites. C'est dans les infections colibacillaires pures que nous avons eu les succès les plus réguliers ; pourtant nous avons également employé la méthode en cas d'infections à entérocoques et en cas d'infections à staphylocoques. On sait l'extrême fréquence de ces infections en particulier chez la femme; l'infection colibacillaire d'origine intestinale — syndrome entéro-rénal aujourd'hui si bien connu, grâce en particulier aux travaux d'Heitz-Boyer — se traduit souvent par des phénomènes de cystite aigue: pollakiurie et dysurie très accentuées, souvent petites hématuries terminales, pyurie souvent très marquée, le laboratoire révélant soit une infection colibacillaire pure, soit une infection associée. Si dans tous ces cas il importe, au premier chef, de rechercher du côté de l'appareil digestif la cause de ces manifestations urinaires, il n'en est pas moins vrai que vis-à-vis de l'acuité des phénomènes vésicaux, il y a intérêt à agir directement ; de cette façon on parvient à calmer les phénomènes aigus ; le traitement de l'appareil digestif permettra d'éviter les récidives ; il faut cependant savoir que ce traitement combiné de l'appareil digestif et de l'appareil urinaire mérite d'être poursuivi avec patience et qu'il ne faudra pas se décourager devant certaines récidives qu'il est souvent impossible d'écarter d'emblée.

A côté de ces cystites qui sont surtout l'apanage de la femme, nous avons eu

l'occasion de traiter plusieurs cas d'urétro-prostato-cystites avec un plein succès ; il s'agissait de malades présentant brusquement les symptômes d'une cystite aiguë et chez lesquels le toucher rectal révélait une prostate augmentée de volume et très douloureuse à la pression; chez certains existait une épididymite aiguë. Tout dernièrement, un de nos malades en proie à une infection violente et particulièrement douloureuse fut soulagé avec une instantanéité vraiment déconcertante; non seulement nous avons assisté à la disparition quasi immédiate des phénomènes douloureux, mais les urines très purulentes — véritable purée de pois — recouvrèrent leur limpidité en moins de vingt-quatre heures.

Quelle fut la technique employée? Elle a peu varié depuis 1930. Si nos succès ont été plus réguliers, presque constants, c'est sans doute que nous nous sommes astreints à toujours agir en milieu alcalin ; Sauvé y avait à juste titre insisté dans sa communication à la Société de Chirurgie. Mais nous croyons volontiers que l'amélioration des résultats tient aussi à l'amélioration dans la préparation des stocks bactériophages, les souches microbiennes servant à leur préparation étant plus nombreuses. Nous n'avons jamais eu recours qu'aux stocks bactériophages livrés dans le commerce sous la direction de d'Hérelle, par le laboratoire du Bactériophage (bacté-coli-phage, bacti-intesti-phage, bacti-staphy-phage, bacté-pyo-phage). Nous considérons que l'emploi des stocks est absolument indispensable pour permettre un usage courant de la méthode ; sans quoi la préparation du bactériophage pour chaque cas complique à tel point la thérapeutique que bien des auteurs renoncent à l'employer. En 1930, nous signalions le fait paradoxal que nos résultats avaient été très supérieurs par l'emploi des stocks que par l'emploi des auto-bactériophages. Depuis 1930, il ne nous est pas possible d'établir une comparaison ayant eu toujours recours aux stocks.

Après avoir constaté l'alcalinité des urines ou après avoir obtenu leur alcalinisation, nous faisons en trois jours consécutifs trois instillations de bactériophage. Après évacuation de la vessie, nous instillons le 1er jour 20 centimètres cubes; le 2e jour, nous répétons cette même dose et le 3e jour, nous nous contentons de 10 centimètres cubes. Il nous paraît absolument inutile de prolonger le traitement ; d'ailleurs, la formation d'antiphages rendrait cette prolongation inopérante. Ou bien le résultat est acquis tout de suite et cela est presque la règle ; ou bien il n'y a rien à espérer d'une prolongation de cette méthode thérapeutique. Il est inutile de compléter le traitement local par une absorption de bactériophage *per os :* cette manière de faire nous a toujours paru être sans aucun effet ; nous avons également complètement renoncé aux injections sous-cutanées nous limitant strictement aux instillations.

Bien entendu, le malade doit faire abstraction de toute autre thérapeutique anti-infectieuse ; les antiseptiques urinaires doivent être proscrits pendant tout le traitement ; leur emploi ne serait repris que trois ou quatre jours après la dernière instillation en cas d'échec.

En cas d'urétro-prostatite, nous avons coutume de faire l'instillation avec un instillateur à boule de façon à porter le bactériophage non seulement dans la vessie mais dans l'urètre postérieur. Il est sage d'associer aux instillations les petits lavements chauds antipyrinés ou les suppositoires belladonés de façon à diminuer les phénomènes congestifs du côté de la prostate.

II. Traitement des pyélonéphrites. — Nous avons eu surtout occasion de traiter des pyélo-néphrites de la grossesse ou du post-partum. Nous avons cependant soumis à la bactériophagothérapie quelques cas de pyélo-néphrite masculine. D'autre part depuis quatre ans, nous avons également traité par le bactériophage les infections associées de la tuberculose rénale. Dans une communication faite par nous à la Société belge d'Urologie en juin 1935, nous avons montré tout l'intérêt qu'il y avait à désinfecter les reins tuberculeux non susceptibles d'intervention (tuberculose bilatérale ou tuberculose secondaire du rein restant après néphrectomie) ; la meilleure manière de lutter contre les infections associées à la tuberculose nous a paru être les instillations et les lavages avec les stocks bactériophages adaptés à la flore microbienne, mise en évidence par un examen bactériologique minutieux.

Si parfois nous avons obtenu des succès faciles en traitant la pyélo-néphrite par de simples instillations intravésicales de bactériophage, il est absolument certain que le succès de la thérapeutique sera beaucoup plus régulier en portant le bactériophage dans la cavité pyélique ; nous avons pour habitude de faire un lavage pyélique avec 20 ou 30 centimètres cubes de bactériophage puis de remplir le bassinet avec ce même bactériophage avant de retirer la sonde urétérale. Ces lavages ou instillations pyéliques peuvent être répétés deux ou trois jours consécutifs ou bien être complétés par des instillations intravésicales. Suivant la flore microbienne rencontrée dans les urines, on emploiera le bacti-coli-phage, le bacte-intesti-phage, le bacté-staphy-phage ou le bacté-pyo-phage ; ou bien encore un mélange de ces divers bactériophages. Les précautions — et en particulier l'alcalinisation des urines — signalées à propos du traitement des cystites devront bien entendu être respectées ici ; au cours de la grossesse, il pourra être nécessaire de répéter périodiquement le traitement ; pourtant nous avons vu certaines infections, qui, récidivant après les simples cathétérismes ou les lavages au nitrate d'argent, restaient sans récidive après l'emploi du bactériophage. En cas d'infection colibacillaire, d'origine intestinale — syndrome entéro-rénal — le traitement de l'intestin reste à la base de la thérapeutique (ablation d'un appendice ou d'une vésicule chroniquement enflammée, traitement d'une colite, etc.) sinon la récidive serait certaine ; les instillations de bactériophage peuvent vaincre l'infection urinaire, mais elles ne peuvent faire disparaître la maladie ou le trouble qui fut à son origine.

Nous terminerons en disant que le traitement des infections urinaires par le bactériophage mérite de tenir une place beaucoup plus grande que celle qui lui est réservée aujourd'hui : ses succès, sans être absolument constants, nous ont paru tout à fait remarquables ; il faut noter en particulier l'action extrêmement rapide et durable de cette thérapeutique. Presque toujours les phénomènes fonctionnels s'atténuent ou disparaissent dès la première instillation ; la pyurie s'améliore rapidement pour disparaître le plus souvent complètement ; fréquemment l'examen bactériologique permet même de constater la disparition de toute flore microbienne.

LE BACTÉRIOPHAGE EN OTO-LARYNGOLOGIE

Par E. HALPHEN, Professeur agrégé à la Faculté.
Laryngologiste de l'Hôpital Saint-Louis.

Lorsque le professeur d'Hérelle, et de nombreux auteurs à sa suite, eût démontré la réalité d'une lyse microbienne « indépendante du jeu des alexines et des sensibilisatrices » et l'existence de ce principe lytique appelé aujourd'hui bactériophage, il était tout naturel que l'on se préoccupât d'utiliser les propriétés de ce bactériophage dans toutes les manifestations de la thérapeutique. Les O.-R.-L. suivirent ce mouvement, des thèses furent publiées à ce sujet [1], de nombreux articles et communications aux Sociétés spéciales virent le jour ; aussi est-il intéressant d'étudier aujourd'hui avec un peu de recul ce qui a survécu à l'engouement des premières heures.

Quelle que soit l'opinion que l'on se fasse du principe de d'Hérelle, microbe de microbe, principe lytique ou tout autre, il est hors de conteste que l'injection de cultures lysées entraîne la guérison de quelques affections dont les germes vont servir à préparer ces cultures.

Les bactériophages qui ont été individualisés (par lysat *in vitro* de cultures bactériennes) jusqu'à présent sont des bactériophages anticolibacilles, antityphiques, antidysentériques, antipyocyaniques et surtout antistaphylococciques.

Aussi est-ce tout d'abord dans les affections staphylococciques que les laryngologistes ont essayé la thérapeutique bactériophagique. Leur espoir n'a pas été déçu dans les furoncles et anthrax de l'oreille, du nez, de la lèvre supérieure.

FURONCULOSE. — *La furonculose de l'oreille* est très tenace, très douloureuse et les traitements préconisés contre elle sont multiples. Les injections de bactistaphy-phages peuvent être essayées quand les traitements habituels ont échoué, (pansements alcoolisés, ou au nitrate d'argent, ouverture ou ponction des furoncles acuminés, pansements aux pommades antivirus ou aux bouillons vaccins).

Mais les piqûres sous la peau du conduit, même de 2 à 3 gouttes de bactériophages, sont extrêmement douloureuses. Elles nécessitent une anesthésie générale au chlorure d'éthyle..., ou un grand courage de la part du patient ! La distension, en effet, du derme au niveau du cartilage non protégé par un hypoderme est excessivement pénible, surtout lorsque ce derme est déjà infiltré par l'inflammation périfuronculeuse. L'injection faite autour du furoncle peut ressortir par la tête du furoncle et entraîner le bourbillon si ce dernier est formé. Dans ce cas, la guérison est plus rapide.

Ajoutons que nous faisons simultanément une injection intrafessière de 10 centimètres de cubes de sang prélevé à la veine médiane céphalique du patient,

---

1. CAMUS. Traitement de l'otite externe furonculeuse et de quelques autres staphylococcies en O.-R.-L., par le bactériophage. Paris, 1926 et COCHARD, Paris 1930. JUSSEAUME, Paris, 1931.

(auto-hémothérapie) destinée à lutter contre l'existence possible d'antiphages.

Une seconde séance peut être prévue deux jours plus tard, une troisième est inutile : si les deux premières n'ont amené aucun résultat, c'est que la souche de bactériophage est inopérante (ce que l'on peut rechercher *in vitro*) ou que les antiphages non détruits du patient empêchent son action.

Les furoncles de l'orifice narinaire, également très douloureux, ne méritent cependant pas cette thérapeutique héroïque, l'abstention de toute manœuvre chirurgicale et de petits pansements de tampon d'ouate imprégné de bacti-staphyphage nous ont, le plus souvent, largement donné satisfaction.

Mais nous avons à plusieurs reprises traité par des injections de bacté-staphy-phage (suivies toujours d'auto-hémothérapie), les *furoncles de la lèvre supérieure* de mauvaise réputation, malheureusement justifiée. L'injection de quelques centimètres cubes de lysat autour de l'infiltration labiale peut être faite sans aucune anesthésie. Immédiatement après, l'infiltration augmente dans des proportions considérables, la bouche ressemble à un véritable groin, la distension est très pénible pour le patient, mais au bout de cinq à six heures, un pertuis généralement endo-buccal (pertuis que l'on peut d'ailleurs faire à la pointe du bistouri), laisse sourdre une sérosité qui entraîne rapidement une détente favorable. L'expression douce au voisinage du pertuis permet de vider complètement la cavité abcédée et en vingt-quatre heures, la guérison peut être totale.

Ajoutons pour être justes que depuis les travaux récents des roentgenthérapeutes, nous confions nos furoncles de la lèvre supérieure à leurs soins diligents et que les résultats obtenus sont aussi rapides et plus satisfaisants même que ceux obtenus avec le bactériophage.

PHLEGMONS DE L'AMYGDALE. — C'est après une communication du Dr Bourgeois concernant le traitement préventif des phlegmons de l'amygdale par des injections *in situ* d'électrargol que nous avons pensé, Djiropoulos et moi, à injecter au voisinage de l'amygdale atteinte de phlegmon (surtout périamygdalien) une solution de bacté-staphy-phage et à faire suivre cette injection d'une auto-hémothérapie.

Nous ne nous sommes adressés qu'à la phase présuppurative, lorsque l'œdème du pilier postérieur de la luette, le soulèvement de l'amygdale, les douleurs et la fièvre font porter le diagnostic de phlegmon périamygdalien, diagnostic que le patient qui a déjà souffert de la même affection, fait avant le médecin, avec une certitude qui n'exclut pas la crainte du bistouri et de la pince dilatatrice. Aussi la thérapeutique par le bactériophage est-elle bien accueillie. Une injection de 2 centimètres cubes de bacté-staphy-phage [1] au moyen d'une seringue de Pravaz munie d'une longue aiguille de 7 centimètres est pratiquée en plein voile du palais, à 1 ou 2 centimètres du pôle supérieur de l'amygdale. Au bout de quelques secondes cette injection entraîne une violente douleur qui persiste cinq à dix minutes.

---

1. Les suppurations périamygdaliennes sont dues le plus souvent au streptocoque et cependant l'expérience nous a démontré que le bacté-staphy-phage était ici agissant

En même temps nous pratiquons une auto-hémothérapie intrafessière de 10 centimètres cubes de sang soustrait à une veine du pli du coude.

Le résultat de cette thérapeutique est dans la majorité des cas le suivant : au bout de deux heures la douleur intense du phlegmon s'est atténuée, parfois même a disparu, le trismus a cédé et le malade peut avaler. Au bout de douze heures, la tuméfaction vélique est presque réduite, la température après une courte ascension réactionnelle a cédé et en vingt-quatre heures la guérison est presque complète.

Dans certains cas une seconde injection de bactériophage est nécessaire. Mais il faut attendre vingt-quatre heures avant de pratiquer cette deuxième injection, car le bactériophage ne s'élimine par les urines qu'au bout de vingt-quatre heures. Une seconde auto-hémo-transfusion est également nécessaire.

Dans les cas de guérison par la bactériophagie il faut noter la rapidité de l'évolution de l'affection vers la normale et le retour *ad integrum* des tissus périamygdaliens. Aucun traitement adjuvant ne doit être prescrit sauf des bains de bouche alcalins (bicarbonate à 3 p. 100). Mais, il faut l'avouer, l'injection de bactériophages n'amène parfois aucun résultat, le phlegmon évolue vers la suppuration, mais cette suppuration semble plus fluide, la maturation de l'abcès est plus rapide l'évolution meilleure. Quoi qu'il en soit, il faut passer alors au temps chirurgical, en l'espèce, une amygdalectomie totale qui, en débarrassant le phlegmon de son couvercle amygdalien, soulage définitivement le patient, sans crainte d'aucune complication hémorrhagique ou septicémique.

Ozène. — Il est une autre affection rhinologique où le grand nombre de procédés thérapeutiques prouve l'inefficacité de toute thérapeutique, maladie décevante par sa ténacité et démoralisante par les caractères antisociaux, c'est l'ozène ou punaisie, ou rhinite atrophique fétide. L'ozène est une maladie microbienne, mais les germes identifiés sont multiples et l'on n'est pas sûr que les cocobacilles les bacilles acido-résistants, les proteus, etc..., isolés, soient responsables de la sécrétion malodorante.

En collaboration et sous la direction du professeur d'Hérelle nous avons préparé dans son laboratoire un bactériophage de tous les microbes contenus dans les croûtes des ozéneux. Ce bactériophage a été contrôlé *in vitro* et nous avons injecté ce bactériophage *loco dolenti* à quelques centaines de malades.

Mais la bactériophagie seule était impuissante à soulager les malades si on n'y associait une thérapeutique modificatrice du terrain si spécial qui est la cause du processus atrophique sans lequel la sécrétion malodorante n'est pas l'ozène.

Or, cette atrophie est sous la dépendance d'un trouble endocrino-sympathique [1] qu'il faut traiter, soit par une thérapeutique endocrinienne, soit par une thérapeutique sympathique qui, agissant sur les déficiences endocriniennes ou sur les conditions locales de circulation, modifie l'état local et facilite l'action du bactériophage.

---

1. Halphen et Djiropoulos. Traitement de l'ozène par l'association de la bactériophagie et de la vaso-dilatation médicamenteuse. *Presse Médicale*, 4 févr. 1933, n° 10, p. 190.

L'ozène, maladie de la puberté féminine, s'accompagne en effet d'acrocyanose, d'hypotension, d'engelures, de réflexes oculo-cardiaques inversés, etc..., d'hypo- ou de dysovarie, d'hypothyroïdie; les injections d'adrénaline et d'hypophyse modifient souvent sécrétion et odeur.

Mais la sympathicectomie péri-artérielle des carotides nous ayant donné une vaso-dilatation nasale avec sécrétion fluide, disparition des croûtes, mais malheureusement d'effet transitoire, nous avons pensé que les simples injections d'acétylcholine, médicament excitant du sympathique et vaso-dilatateur artériolaire nous donneraient le même résultat, facile à réobtenir, si l'amélioration n'était que transitoire.

Associée alors à la bactériophagie, nous avons ainsi mis sur pied une thérapeutique de l'ozène qui nous a donné plus de 60 p. 100 de succès.

Pratiquement, nous injectons tous les deux jours, 2 centimètres cubes d'acétylcholine à 10 p. 100 dans les muscles de l'épaule, soit dix injections en tout et en même temps que la 5e, 7e et 9e piqûre nous injectons le bactériophage anti-ozéneux sous la muqueuse du cornet inférieur, ou si celle-ci est trop atrophiée, sous le plancher même de la fosse nasale, le plus près possible de la lésion.

Cette injection est très peu douloureuse et ne nécessite aucune anesthésie préalable.

En même temps nous pratiquons l'auto-hémo-transfusion habituelle.

Si le malade n'est pas amélioré, nous pouvons recommencer une deuxième série, même une troisième série de piqûres associées (acétylcholine-bactériophage) après deux mois de repos.

Pendant ce traitement et pour en mieux juger l'action, nous suspendons tous soins locaux, lavages, pommades, etc..., et sans vouloir affirmer la guérison d'une maladie si tenace, nous nous estimons satisfaits quand nous observons la disparition des croûtes, de l'odeur, de l'état vernissé du pharynx, le retour du réflexe naso-facial. Seule l'atrophie subsiste.

Si cette thérapeutique échoue, on peut proposer au malade l'opération chirurgicale dont le but est de modifier le calibre de la fosse nasale (greffe de cartilages, d'ivoire, etc...).

Le bactériophage peut-il encore rendre d'autres services en oto-laryngologie ?

Nous l'avons essayé sans succès dans les *sinusites maxillaires* où cependant la thérapeutique était facile (lavages après ponction et instillation de bactériophage par le trocart) ; dans les *otites moyennes suppurées*, sans jamais obtenir une guérison plus rapide qu'avec toute autre thérapeutique ; dans les *pansements de mastoïdites*.

Parfois l'instillation intra-nasale d'un bacté-rhino-phage obtenu avec les sécrétions nasales chez des enfants atteints de *rhinopharyngites* traînantes, nous a semblé avoir un effet modificateur. Aucun contrôle n'étant ici possible, aucune modification de l'état des muqueuses ne pouvant être apprécié, nous estimons plus sage de ne citer aujourd'hui que les affections pour lesquelles nous pouvons affirmer que la bactériophagie peut rendre service, la furonculose, le phlegmon de l'amygdale, l'ozène.

LES LIVRES

Questions cliniques d'actualité, cinquième série, leçons professées à la Charité (service du Professeur SERGENT. Un volume de 306 pages, avec 55 figures, 50 fr. — Masson et Cie, éditeurs.

Le traitement économique des pleurésies purulentes (Oct. Coquelet). — Psychophysiologie du rire (Georges Dumas). — A propos de quelques cas de pleucémie lymphoïde (Noël Fiessinger). — La tuberculose, maladie sociale, et son diagnostic (G. Genévrier). — Comment, quand et où faut-il pratiquer la saignée ? (P. Grellety-Bosviel). — Que faut-il penser de l'ulcéro-cancer de l'estomac (Henri Hartmann) ? — Diagnostic et traitement de la méningite tuberculeurse (André Jousset). — Les interventions sur les glandes parathyroïdes (L. Langeron). — Les claquements péricardiques (Camille Lian). — Sur le rachitisme, les découvertes récentes et leur interprétation (A.-B. Marfan). — Les séquelles de la tuberculose urinaire après la néphrectomie (Édouard Michon). — Recherches sur les myopathies (D. Paulian). — Prophylaxie de la peste dans la région parisienne. Diagnostic et indications thérapeutiques (Jean Pignot). — Pneumothorax et surprises radiologiques (Pierre Pruvost). — La pyrétothérapie dans certaines maladies infectieuses (Ch. Richet fils). — La cure sanatoriale doit rester la base fondamentale du traitement de la tuberculose pulmonaire (E. Sergent). — Les hémorragies de la ménopause (A. Siredey). — Les alcaloses pathologiques (R. Turpin). — La lèpre et son bacille (A. Vaudremer).

Cette nouvelle série de Conférences ne le cède en rien par l'intérêt aux précédentes ; elle traduit l'activité féconde de la clinique de l'hôpital Broussais ; si les recherches du professeur Sergent sont plus particulièrement orientées vers la phtisiologie, rien de ce qui intéresse les divers domaines de la clinique ne demeure étranger à ses préoccupations ; et l'autorité des Conférenciers auxquels il fait appel ne peut qu'inviter auditeurs et lecteurs à bénéficier de tels enseignements.

J. GAUTRELET.

Fiches de Pratique Médicale. Mise au point 1935. Direction scientifique à Montpellier; administration, 15, boulevard Baudouin, Bruxelles.

Le praticien ne pourra que recourir avec fruit à ces fiches rédigées par une série de maîtres des Facultés, dans l'esprit le plus utilitaire ; la concision (8 pages au maximum) ne nuit en rien à la clarté, des schémas ou des photographies sont au besoin de précieux auxiliaires du texte.

J. G.

Vie et rajeunissement, par CAVAZZI, Doin, édit.

Continuateur de Brown-Séquard et de d'Arsonval, M. Cavazzi agrandissant le domaine de la sérothérapie, comme l'écrivait Ch. Richet, remplace les sécrétions internes par les hormones circulant notamment dans le sang à la sortie du testicule. Les données théoriques et pratiques sont exposées en détail dans l'ouvrage abondamment illustré.

Le laboratoire hospitalier moderne, par R. VAURS.

On apprécie dans cette plaquette les qualités d'organisateur, de technicien et de chercheur auxquelles rend hommage le professeur Castaigne, dans la Préface. On rendra justice à l'effort fait par l'École de Médecine de Clermont, sous l'impulsion de son éminent directeur.

J. GAUTRELET.

Evreux, imp. Hérissey. *Directeur-Gérant :* P. LASSABLIÈRE





ÉVREUX, IMPRIMERIE HÉRISSEY